

## Indholdsfortegnelse

<b><u>INDHOLDSFORTEGNELSE.....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b><u>INDLEDNING.....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b><u>1. ALMEN FARMAKOLOGI.....</u></b>	<b><u>4</u></b>
1.10 ALMENE DEFINITIONER.....	4
1.20 RECEPTORBEGREBET .....	4
1.30 DOSIS - VIRKNINGSFORHOLD .....	5
1.40 LÆGEMIDDELIVIRKNINGER .....	6
1.50 FARMAKOTERAPI HOS GRAVIDE, NYFØDTE OG DIEGIVENDE.....	7
1.60 FARMAKOTERAPI HOS GAMLE.....	7
<b><u>2. FARMAKOKINETIK.....</u></b>	<b><u>7</u></b>
2.10 LÆGEMIDLERS PASSAGE AF BIOLOGISKE MEMBRANER .....	7
2.20 ABSORPTION .....	8
2.30 FORDELING.....	9
2.40 ELIMINATION.....	9
2.50 RENAL UDSKILLELSE.....	10
2.60 METABOLISERING (BIOTRANSFORMATION).....	10
2.80 ALMEN FARMAKOKINETIK .....	13
<b><u>3. DET AUTONOME NERVESYSTEMS FARMAKOLOGI .....</u></b>	<b><u>14</u></b>
3.10 INTRODUKTION TIL AUTONOM FARMAKOLOGI.....	14
3.20 CHOLINERGE STOFFER.....	17
3.30 ANTIKOLINERGE STOFFER .....	20
3.40 GANGLIEBLOKERENDE STOFFER.....	21
3.50 ADRENERGE STOFFER (“SYMPATOMIMETIKA”).....	22
3.60 ADRENERGT BLOKERENDE STOFFER, OG STOFFER DER INTEFERERER MED NORADRENALIN SYNTSE/BINDING/FRIGØRELSE.....	25
3.70 DOPAMINERGE OG ANTIDOPAMINERGE STOFFER .....	25
<b><u>4. HJERTE, KREDSLØB OG NYRE.....</u></b>	<b><u>26</u></b>
4.10 ANTIHYPERTENSIVA.....	26
4.20 MIDLER MOD ANGINA PECTORIS .....	29
4.30 BEHANDLING AF KRONISK (KONGESTIV) HJERTEINSUFFICIENS.....	30
4.50 ANTIARYTMIKA .....	32
4.60 DIURETIKA.....	32
4.70 STOFFER MED VIRKNING PÅ VANDUDSKILLELSEN.....	34
<b><u>5. HISTAMIN, SEROTONIN, MIGRÆNE-, ASTHMA- OG HOSTEMIDLER.....</u></b>	<b><u>35</u></b>
5.10 HISTAMIN OG HISTAMINANTAGONISTER .....	35
5.20 SEROTONIN, SEROTONINANTAGONISTER OG SEKALEALKALOIDER.....	36
5.40 MIGRÆNEMIDLER .....	37
5.50 EIKOSANOIDER .....	37
5.60 ASTHMAMIDLER .....	38
5.70 HOSTEMIDLER .....	39
<b><u>6. MAVE-TARMKANAL.....</u></b>	<b><u>40</u></b>
6.10 MIDLER MOD ULCUSSYGDOMME .....	40
6.30 ANTIEMETIKA OG STOFFER MED REGULEREDE VIRKNING PÅ MAVE-TARMKANALENS MOTILITET .....	41
6.30 LAXANTIA .....	41
6.40 OBSTIPANTIA .....	42
<b><u>7. ALKOHOL, ANTIEPILEPTIKA, ANTIPARKINSONMIDLER.....</u></b>	<b><u>42</u></b>

7.10 ALKOHOL (ETHANOL) .....	42
7.30 ANTIEPILEPTIKA .....	43
7.40 ANTIPARKINSONMIDLER .....	44
<b>8. ANÆSTHESIMIDLER.....</b>	<b>45</b>
8.10 ALMENT OM ANÆSTHESL.....	45
8.20 GASANÆSTHETIKA.....	45
8.30 MIDLER TIL INTRAVENØS ANÆSTHESL.....	46
8.40 LOKALANALGETIKA.....	47
8.50 NEUROMUSKULÆRT BLOKERENDE STOFFER .....	47
8.60 ANDRE MUSKELRELAKSANTIA.....	48
<b>9. PSYKOFARMAKA.....</b>	<b>48</b>
9.10 ALMENT OM PSYKOFARMAKA .....	48
9.20 ANTIPSYKOTIKA (NEUROLEPTIKA) .....	49
9.30 LITHIUM .....	50
9.40 ANTIDEPRESSIVA .....	50
9.50 ANXIOLYTIKA OG HYPNOTIKA .....	51
<b>10. ANALGETIKA OG ANTIREUMATIKA.....</b>	<b>52</b>
10.10 ALMENT OM ANALGETIKA .....	52
10.20 CENTRALT VIRKENDE ANALGETIKA OG OPIOIDANTAGONISTER.....	52
10.40 MEDICIN OG STOFAPHÆNGIGHED .....	55
10.50 PERIFERT VIRKENDE ANALGETIKA OG ANTIREUMATIKA .....	55
<b>11. HÆMATOLOGISKE STOFFER.....</b>	<b>58</b>
11.10 ANTIANÆMIKA .....	58
11.20 ANTIKOAGULANTIKA .....	59
11.30 FIBRINOLYTIKA.....	60
11.40 ANTITHROMBOTISKE (THROMBOCYTFUNKTIONSHÆMMENDE) STOFFER .....	60
11.50 PLASMALIPIDSÆNKENDE MIDLER.....	60
<b>12. – 13. ENDOKRINOLOGI.....</b>	<b>60</b>
12.10 ALMENT .....	60
12.20 HYPOTHALAMUS, HYPOFYSEHORMONER MM. ....	61
12.30 THYREOIDEAHORMONER OG ANTITHYREOIDE STOFFER.....	62
ANTITHYREOIDE STOFFER.....	62
12.40 CORTICOSTEROIDER MM. ....	63
12.60 GONADOTROPINER, KØNSHORMONER OG INHIBITORER .....	64
12.90 ANTIDIABETIKA .....	67
13.10 PARATHORMON (PTH), CALCITONIN OG VITAMIN D.....	68
13.20 BIFOSFONATER .....	69
<b>14. – 15. ANTIBAKTERIELLE MIDLER .....</b>	<b>70</b>
14.10 ALMENT OM ANTIBAKTERIELLE LÆGEMIDLERS VIRKEMÅDE .....	70
14.20 BETA-LACTAM ANTIBIOTIKA OG ANDRE CELLEVÆG-SYNTSE HÆMMERE.....	71
14.40 PROTEINSYNTSEHÆMMERE.....	73
14.60 AMINOGLYKOSIDER .....	74
14.70 FOLINSYRE-SYNTSE HÆMMERE.....	74
14.80 DNA-GYRASE HÆMMERE .....	75
14.90 TUBERKULOSEMIDLER.....	75
15.00 URINVEJSDESINFICERENDE MIDLER .....	76
15.10 DIVERSE ANTIBIOTIKA .....	76
<b>16 MIDLER MOD IKKE-BAKTERIELLE INFEKTIONER.....</b>	<b>76</b>
16.10 DESINFEKTIONSMIDLER .....	76
16.20 SVAMPEMIDLER .....	76
<b>INDEX.....</b>	<b>78</b>

## Indledning

Dette kompendium i farmakologi er skrevet af Karsten Gjessing Jensen under læsningen til pågældende eksamen for nogle år siden. Jeg bestod, så et eller andet gik godt.

Den indeholder besvarelser på stort set alle spørgsmål i pensumbeskrivelsen – dvs. den DAVÆRENDE pensumbeskrivelse! Jeg ved ikke om den passer til den nye studieordning; det må I selv finde ud af!

Ellers gælder det samme som altid: Husk at dette er ment som en HJÆLP, ikke som noget der skal læres udenad og reciteres til eksamen. Jeg garanterer IKKE at alle svarene er korrekte; ved tvivlsspørgsmål: tænk dig om! Spørg din underviser! Check med bøgerne!

Jeg vil personligt anbefale Rang, Dale og Ritter, thi den er god, velskrevet og ikke uden sine humoristiske indslag!!!

Kommentarer kan sendes til [kgjensen@email.dk](mailto:kgjensen@email.dk)

Held og lykke – og nyd det! Farma er skidespændende!!!

# 1. Almen farmakologi

## 1.10 Almene definitioner

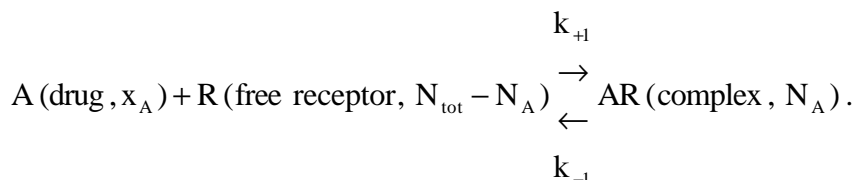
- 1) *Farmakologi*: læren om lægemidler. *Farmakokinetik*: Stoffers nedbrydningsveje og -tider. *Farmakodynamik*: Stoffers "opførsel" i kroppens forskellige væv. *Toksikologi*: Læren om stoffers giftighed. *Lægemiddel (farmakon)*: Et stof der kan påvirke uhensigtsmæssige processer i organismen.

## 1.20 Receptorbegrebet

- 1) *Definere receptorer og angive konsekvensen af, at et lægemiddel virker via receptorer*: En receptor er et cellulært protein, der har en regulatorisk virkning på cellens stofskifte; dette sker ved binding til receptor-specifikke ligander, der kan fungere som agonister eller antagonist.

Konsekvensen er, at et lægemiddel der påvirker receptorer skal have en høj specificitet, og at de kan have bivirkninger, idet ingen farmaka har 100% specificitet for ét væv alene.

- 2) *Beskrive teorien om lægemiddel-receptorinteraktionen mht. binding ( $K_D$ ) og effekt ( $E_{act} = EC_{50}$ )*:



- 3) Ratio for  $A + R \rightarrow AR$  er  $k_{+1}$ , mens ratio for  $AR \rightarrow A + R$  er  $k_{-1}$ . Ved ekvilibrium gælder, at

$$k_{+1}(x_A(N_{\text{tot}} - N_A)) = k_{-1}N_A$$

Proportionen af "okkuperede" receptorer er  $p_A = N_A/N_{\text{tot}}$ , altså:

$$p_A = \frac{x_A}{x_A + k_{-1}/k_{+1}}$$

Definitionen af ligevægtskonstanten  $K_A$  bliver da:

$$p_A = \frac{x_A}{x_A + K_A}, \text{ eller } p_A = \frac{x_A/K_A}{x_A/K_A + 1}$$

Ovenstående resultat benævnes *Hill-Langmuir ligningen*.  $K_A$  (eller  $K_D$ ) er *numerisk ens med den koncentration af liganden, der skal være tilstede for at 50% af alle receptorer er bundne*. Når  $x_A = K_A$ , vil  $p_A = 0,5$ .

- 4) *Definere affinitet*: Et stofs affinitet betegner dets evne til at binde til "sin" receptor; jo højere affinitet, des lavere koncentration kræves for at opnå et givet okkupans-niveau.
- 5) *Definere agonist*: En agonist er et stof der aktiverer en receptor. *Antagonist*: Et stof der modvirker agonisten og således modvirker aktivering af receptoren. *Partiel agonist*: Visse stoffer kan, ved aktivering af receptoren, medføre et maksimalt respons fra vævet; andre stoffer, der producerer *submaksimalt* respons, betegnes partielle agonister. Der er altså tale om en graduering.
- 6) *Definere kemisk og fysiologisk antagonisme*: *Kemisk antagonisme*: Her binder antagonist til det aktive stof, så det bliver inaktivt. *Fysiologisk antagonisme*: Her er der tale om at to stoffer har modsatrettet effekt i kroppen (f.eks. insulin/glucagon).

- 7) Definere "spare receptors" og beskrive betydningen af disse for effekten af en gives lægemiddelkoncentration: At der kan opnås et maksimalt farmakologisk respons med kun delvis mætning af receptorerne. Dette kan anvendes farmakologisk til at sænke den terapeutiske dosis.
- 8) Definere kompetitiv (reversibel) og non-kompetitiv (irreversibel) antagonisme og angive med eksempler den kliniske betydning heraf: Kompetitiv antagonisme er, når to stoffer (det ene agonist, det andet antagonist) kan binde til samme receptor (men kun ét stof ad gangen). Der opstår en ny

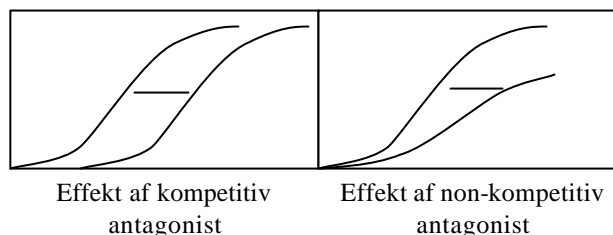
$$\text{ligevægt, der kan beskrives ud fra: } p_A = \frac{x_A / K_A}{x_A / K_A + x_B / K_B + 1},$$

hvor stoffet B er tilsat til opløsningen.

Non-kompetitiv antagonisme er, når antagonismen ikke består i en blokade på receptor-niveau, men på et tidligere tidspunkt i reaktionskæden, som f.eks. blokade af Ca<sup>+</sup>-ion-kanaler, således at receptor-binding ikke får den normale effekt.

- 9) Skitsere log koncentrations/virkningskurverne for

- agonist alene
- agonist + kompetitiv antagonist
- agonist + non-kompetitiv antagonist



Figur 1 – agonister og antagonist

### 1.30 Dosis-virkningsforhold

- 1) Definere følgende termer:

**Efficacy:** Dette begreb dækker over et stofs evne til at aktivere "sin" receptor i forhold til stoffets okkupans på den pågældende receptor. En partiel agonist kan således ikke opnå 100% efficacy, selvom det okkuperer alle receptorens sites.

$$\text{Respons} = f\left(\frac{\epsilon N_{\text{tot}} \cdot x_A}{x_A \cdot K_A}\right)$$

**Maksimalvirkning:** Betegner hvor stor effekt et stof giver ved 100% okkupans.

**Idiosynkrasi:** Bivirkninger der optræder hos et lille antal mennesker, som regel er de harmløse. Kan skyldes genetiske faktorer.

**Hypo- og hyperreaktivitet:** Siger sig selv.

**Tolerance:** At et stofs effekt svinder over en længere periode.

**Takyfylaksi:** At et stofs effekt svinder hurtigt, i løbet af nogle minutter.

**Selektivitet:** Siger sig selv.

- Skitsere log dosis/virkningskurver for lægemidler med forskellig potens og maksimalvirkning hos et enkelt individ: Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!
- Skitsere log dosis/virkningskurver for agonister med forskellig affinitet og efficacy: Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!
- Skitsere en fordelingskurve, der angiver antallet af responderende individer i en population som funktion af dosis (enten-eller reaktion): Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!
- Skitsere en kumuleret fordelingskurve (dosis-procentkurve), der angiver forholdet mellem dosis og procent responderende individer i en normal population: Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!
- Definere ED<sub>50</sub>: Den laveste dosis, der er effektiv for 50% af alle individer. TD<sub>50</sub>: Den enkeltdosis, der fremkalder en forudvalgt toksisk effekt hos 50% af alle individer. LD<sub>50</sub>: Den dosis der er

dødelig for 50% af alle forsøgsdyr (bruges næsten ikke). *Terapeutisk index*: Forholdet mellem et stofs effektivitet og dets dødelighed:  $\text{Terapeutisk index} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{ED}_{50}}$ .

- 7) *Definere synergisme, summation (additiv effekt) og potentiering og give eksempler herpå*: Synergisme: At to stoffer med forskellig virkning kan have en samlet effekt. *Summation*: At den samlede effekt er lig summen af de to stoffers effekt. *Potentiering*: At to stoffer, der administreres samtidig, har en større samlet effekt end summen af de to stoffers effekt. Eksempel på potentiering: Sulphonamider forhindrer syntesen af folat; trimethoprim modvirker folats reduktion til tetrahydrofolat.
- 8) *Redegøre for principielt forskellige årsager til varierende dosis/effekt-relationer (variation i a. lægemidlets koncentration ved receptoren, b. koncentrationen af endogen receptorligand [agonist], c. antallet af funktionelle receptorer og d. post-receptor mekanismer)*: a. At lægemidlets koncentration ved receptoren påvirker midlets effekt siger næsten sig selv. b. Den endogene receptorligand er det naturligt forekommende stof, der aktiverer receptoren – dette stofs koncentration vil have en potentierende virkning på lægemidlet. c. Hvis antallet af funktionelle receptorer er for lavt (som f.eks. i diabetes type II), kan man hælde alt det medicin på, man vil – som at hælde benzin på en bil uden motor. d. Hvis de intracellulære, post-receptoriske mekanismer er dysfunktionelle, hjælper medicinen ikke en fims.
- 9) *Angive forskellige muligheder for at reducere en toksisk effekt med bevaret terapeutisk effekt*: F.eks. at fjerne interagerende medicin, eller modsat: at give et andet stof samtidigt, der potentierer medikamentets effekt, så dosis kan nedsættes.

#### 1.40 Lægemiddelbivirkninger

- 1) *Definere lægemiddelbivirkninger*: Alle observerede virkninger end den ønskede terapeutiske effekt, der opstår ved brugen af et lægemiddel.
- 2) *Angive, at et lægemiddels effekt og bivirkninger kan udløses af*:
  - *samme receptor-effektor mekanisme*: F.eks. insulin → hypoglykæmi.
  - *identiske receptorer, men i forskellige væv*: F.eks. opiater → forstoppelse.
  - *forskellige receptorer*: F.eks. propranolol → bronkokonstriktion.
- 3) *Angive, at bivirkninger kan forårsages af hjælpestoffer og farvestoffer i det brugsfærdige præparat*: Ja, bare tænk på kogalskab!
- 4) *Definere lægemiddelallergi*: Lægemiddelbivirkning, der forudsætter foregående udsættelse for midlet. Hypersensibilitetsreaktion. F.eks. penicillin-allergi.
- 5) *Angive, at lægemiddelallergi kan være type I (anafylaksi ved penicillin), type II (LE ved hydralazin, hæmolytisk anæmi ved metyldopa), type III (vaskulitis ved sulphonamider) og type IV (kontaktdermatitis ved mepyramin-salve)*: OK.
  - I. Dette er en IgE-medieret hypersensitiv reaktion, der medfører histamin-frigørelse, frigørelse af PAF, samt af eicosanoider og cytokiner. Effekten kan være lokaliseret eller generaliseret.
  - II. Dette sker når det ovennævnte immunrespons bliver autoimmunt og således angriber kroppens egne celler; dette kendes også fra blodtransfusioner.
  - III. Her sker en *komplement-medieret* hypersensitiv reaktion.
  - IV. Her opstår en celle-medieret immunreaktion, hvor lymfocytter (specielt T-celler) angriber det fremmede stof.

### 1.50 Farmakoterapi hos gravide, nyfødte og diegivende

- 1) Angive, at risikoen for fostermisdannelser (teratogen effekt) er størst i 1. trimester og at risikoen for generel fosterbeskadigelse (embryotoxisk effekt) eksisterer gennem hele graviditeten: OK. Teratogeneitet betegner de meget svære misdannelser, der netop opstår ved påvirkning tidligt i graviditeten.
- 2) Angive nogle lægemidler, der indebærer særlig risiko for teratogen effekt (kønshormoner, cytostatika): At de to nævnte præparattyper har teratogen effekt, siger vel sig selv. Derudover er der selvfølgelig Thalidomid, der giver deformiteter hos næsten alle børn, hvis mor har taget stoffet i 3-6 måned. Th. var et sedativ/hypnotika. Det blev fjernet fra markedet efter fire år i '61, og da var 10.000 børn deforme postpartum.
- 3) Angive nogle lægemidler med embryotoksiske effekter samt beskrive disse: Tetracyclin giver misfarvning af tænder og knogler, tynd emalje og dårlig knoglevækst. Aminoglykosider giver skader på 8. hjernenerve. Retinoider kan give hydrocephalus. Corticosteroider kan give læbeganespalte. Se også side 767 i Rang, Dale & Ritter.
- 4) Angive nogle lægemidler, der ikke bør anvendes lige før og under fødslen, og redegøre for årsagerne hertil: Ikke defineret i Rang, Dale & Ritter!
- 5) Angive nogle lægemidler, der ikke bør anvendes hos lakterende: Lithium, ergotalkaloider, tetracykliner og andre passerer blod/mælk-barrieren og kan derfor nå barnet. Ikke godt.
- 6) Angive forskellige årsager til øget risiko for lægemiddelforgiftninger hos nyfødte: Organismen er endnu ikke fuldt udviklet. F.eks. er blod/hjerne-barrieren ufuldstændig, og eliminationen (hepatisk, renal etc.) virker ikke optimalt.

### 1.60 Farmakoterapi hos gamle

- 1) Redegør for terapeutiske konsekvenser af de aldersbetingede ændringer i absorption, fordeling og elimination: Hos ældre mennesker er al stoftransport reduceret. Således er absorptionen af medikamina nedsat (kræver højere dosis), fordelingen i de forskellige legemsvæsker er sløv (effekt indtræder langsomt om svagere), og eliminationen af stofferne er nedsat (stoffet ophobes hurtigt).
- 2) Angive, at ældre er en risikogruppe ved anvendelsen af følgende:
  - a) CNS-aktive farmaka
  - b) Kardiovaskulære farmaka
  - c) Antibiotika
  - d) Antiinflammatoriske farmaka

## 2. Farmakokinetik

### 2.10 Lægemidlers passage af biologiske membraner

- 1) Beskrive principielt forskellige mekanismer, hvorved lægemidler passerer biologiske membraner: **Diffusion** er når midlet trænger ind i celler (eller forbi celler) passivt, dvs. uden nogen aktiv transportmekanisme. **Filtration** er når lægemidlet filtreres over en membran, f.eks. i nyrene. **Carrier-medieret transport** er når lægemidlet aktivt transporteres over en membran, vha. en aktiv transport-mekanisme. **Pinocytose** er når det "spises" af cellen, dvs. at en del af CM afsnøres ind i cellen og tager stoffet med sig.
- 2) Angive de fysiske-kemiske egenskaber, der er af betydning for lægemidlers transport over biologiske membraner inkl. hud: **Størrelsen** har selvfølgelig en stor betydning. Stoffet skal være såpas småt, at det kan transporteres via én af de i sp. 1 nævnte mekanismer. **Opløselighed** spiller også en rolle; hvis stoffet er lipidløseligt kan den frit trænge igennem lipidmembraner, i modsat fald kræver

det en transportmekanisme. Stoffets optagelse i gastrointestinalsystemet og dets fordeling i blodet afgøres også af dets lipidopløselighed.

- 3) *Redegøre for begrebet "ion-trapping"*: At fordelingen af stoffet varierer i områder med forskellig surhedsgrad. Ioniserede stoffer kan ikke penetrere lipidmembraner. Derfor vil et stof med lav  $pK_a$  (f.eks. aspirin) forlade et surt område, som mavesækken (hvor det er non-ioniseret), via blodet, til fordel for urinen (hvor det er ioniseret, og derfor ikke kan løbe tilbage til blodet igen). Dette medfører for aspirins vedkommende en hurtig optagelse.

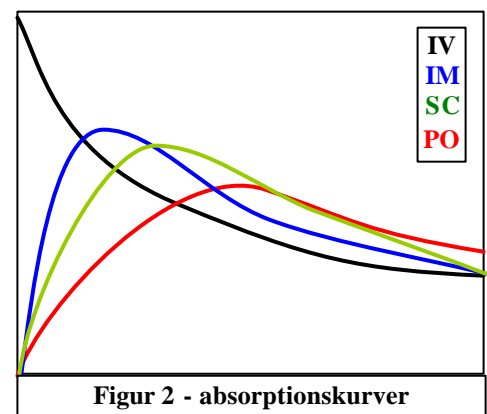
## 2.20 Absorption

- 1) *Definere absorption*: betyder at stoffet optages i organismen (plasma) fra fx mave-tarmkanalen, sublingualt eller rektalt. *"First pass effect"*: Betegner stoffets effekt fra indtagelse og til det elimineres fra blodet. Hvis et givet stof elimineres hurtigt, er dets *first-pass-effect* ringe. *Absorptionsfraktion*: Den fraktion af en dosis der optages i tarmkanalen. *Biotilgængelighed*: Den fraktion af en dosis der optræder i plasma efter indtagelse. *Absorptions hastighed*: Betegner hvor meget af stoffet der optages i tarmkanalen per tidsenhed.
- 2) *Definere AUC*: Area Under Curve = Ved optegnelse af en kurve over lægemidlets koncentration i blodet i forhold til tiden efter administration, vil arealet under kurven være proportionalt med den indgivne dosis af stoffet. Og dette gælder uanset om stoffet gives intravenøst, om det har kort eller lang absorptions tid.

a) *Angive metode til beregning af AUC*: Man tegner kurven og differentierer. Anden metode til beregning af AUC: Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!

2) *Angive en metode til beregning af biotilgængelighed*: Kan beregnes ud fra AUC – Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!

3) *Skitsere typiske plasmakoncentrationskurver efter intravenøs, intramuskulær, subkutan og peroral administration af et lægemiddel*: OK... se til højre!



Figur 2 - absorptionskurver

- 4) *Angive transportmekanismer for lægemiddelabsorption fra mave-tarmkanalen*: Diffusion er den hyppigste mekanisme, hvorved lægemidler absorberes i tarmen. Mindre hyppigt er aktiv transport – f.eks. jern, calcium, levodopa og fluorouracil.
- 5) *Angive betydningen af lægemidlers fysisk-kemiske egenskaber og formulering for den gastro-intestinale absorption*: Midlets lipidopløselighed og ladning er tidligere omtalt. Partikelstørrelsen har en stor betydning, og kombinationer af store og små partikelstørrelser anvendes til at finjustere optagelseshastigheden. Midlet kan optræde i kapsler eller coatede piller, hvorved absorptionen kan "tidsindstilles".
- 6) *Redegøre for betydningen af biologiske faktorer for den gastro-intestinale absorption*: Gastro-intestinal motilitet, blodtilførsel til mave-tarmkanalen, syreindhold i mavesækken osv. har åbenlys virkning på absorptions hastigheden.
- 7) *Angive forhold, der begrundet valget af henholdsvis peroral, intravenøs, subkutan, intramuskulær, perkutan og rektal administration*: **Peroral** administration er simplest giver færrest gener. **Intravenøs** a. giver hurtig effekt, men er problematisk, idet det kræver mange ressourcer. **Subkutan** a. giver relativt hurtig optagelse og anvendes især til stoffer der ikke kan indtages p.o. (f.eks. insulin). **Intramuskulær** a. er hurtigere end subkutan a. pga. den højere blodgennemstrømning. **Perkutan** a. kan anvendes når midlet skal gives konstant over længere tid, og hvor det giver åbenbare fordele fremfor p.o. a. (f.eks. nikotin). **Rektal** a. er meget hurtig – langsommere end i.v., men det er en fordel at man ikke skal ind i blodstrømmen – og giver moderat ubehag.

- 8) Redegøre for metoder til at ændre absorptionshastigheden ved peroral, intramuskulær og subkutan administration: Kombination med andre stoffer kan ændre hastigheden.

### 2.30 Fordeling

- 1) *Definere det tilsyneladende fordelingsrum:* Det volumen, som en given lægemiddeldosis ville være fordelt i, hvis koncentrationen i alle væv var lig plasmakoncentrationen.
- 2) *Angive en metode til bestemmelse af det tilsyneladende fordelingsrum i et ét-kompartment-system*

$$(V_d): V_d = \frac{Q}{C_p}$$

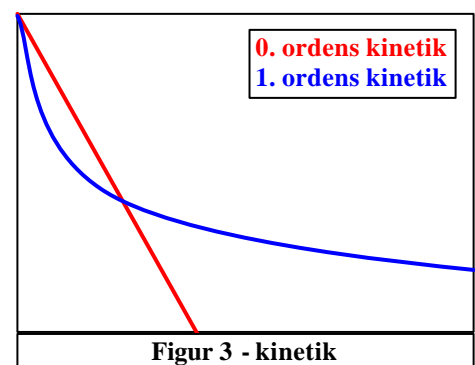
- 3) *Beskrive den farmakologiske betydning af plasmaproteinbinding:* Når et lægemiddel bindes til plasmaproteiner, vil det have betydning for fordelingsvoluminet (fordi plasmaproteiner ikke når ud i alle legemesfaser), for halveringstiden (fordi stoffet ikke er så let tilgængeligt for elimination), for metaboliseringshastighed (fordi stoffet ikke er tilgængeligt for metabolisering, når det er bundet til plasmaproteiner), og for udskillelse (fordi plasmaproteiner ikke passerer den glomerulære filtrationsmembran). Stoffets effekt påvirkes således af dets tilbøjelighed til at binde sig til plasmaproteiner.
- 4) *Redegøre for lægemidlers passage af blod-hjernebarrieren, over placenta og til modermælk:* Blod-hjernebarrieren er impermeabel overfor mange stoffer, såsom antibiotika og mange cytostatika. Under meningitis øges permeabiliteten, således at man kan anvende penicillin. Barrieren er "læk" flere steder, såsom chemoreceptor-området, hvor stoffer som domperidone virker som en dopamin receptor antagonist (gives i forbindelse med dopamin for at forhindre kvalme). Mange peptider (såsom bradykinin og enkephalin) øger permeabiliteten ved at øge pinocytosis. Ydermere øges permeabiliteten i ekstreme stress-situationer.

Blod-placenta-barrieren: Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!

Blod-mælk-barrieren: Ikke defineret i Rang/Dale/Ritter!

### 2.40 Elimination

- 1) *Definere og angive eksempler på 1. og 0. ordens elimination:* I forbindelse med farmakokinetik (altså ikke set fra et rent kemisk synspunkt): 1. ordens kinetik = elimination er afhængig af plasmakoncentrationen; 0. ordens kinetik = elimination er uafhængig af plasmakoncentrationen og således konstant (phenytoin, ethanol, salicylater).
- 2) *Angive de vigtigste eliminationsprincipper:* Biotransformation er når det fysiologisk aktive stof omdannes, f.eks. ved hydrolysering, til et ikke-aktivt stof. Udskillelse er når stoffet udskilles direkte fra blodet fra nyrerne.
- 3) *Redegør for, at de fleste lægemidler elimineres efter 1. ordens kinetik:* Dette skyldes en initial (og reelt hurtigt) fordeling af stofferne til de perifere væv, hvorved plasmakoncentrationen falder hurtigt, efterfulgt af en langsommere elimination af stoffet fra plasma... og efterfølgende fra de perifere væv, eftersom stofferne diffunderer tilbage til plasma pga. koncentrationsgradienten.
- 4) *Skitsere plasmakoncentrationskurver efter intravenøs administration svarende til 0. og 1. ordens kinetik:* OK, se til højre!
- 5) *Definere biologisk halveringstid ( $t_{1/2}$ ) og angive dets relation til eliminationshastighedskonstanten:*  $T_{1/2}$  = Den tid, over hvilken et givet stofs koncentration halveres. Halveringstiden er lig  $\frac{\ln 2}{k_{el}}$ .



- 6) *Definere den totale plasmaclearance ( $CL_s$ ) og angive metode til bestemmelse af denne:* Dosis = Q; initielle koncentration =  $C_0$ ; koncentration til tiden  $t = C_t$ ; totale clearance =  $CL_s$ :

$$C_t = C_0 \cdot e^{\frac{-CL_s}{V_d} \cdot t} \Leftrightarrow \ln(C_t) = \ln(C_0) - \frac{CL_s}{V_d} \cdot t$$

Dette giver, hvis plottet i et logaritmisk koordinatsystem, en lige linje med hældningen  $-CL_s/V_d$ . Og denne hældning svarer til eliminationsratekonstanten  $k_{el}$ .

- 7) *Redegøre for sammenhængen mellem  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  og  $CL_{tot}$ :* Se ovenstående.
- 8) *Angive de vigtigste eliminationsveje:* Der er to betydende eliminationsveje: Metabolisme i lever og renal udskillelse.

## 2.50 Renal udskillelse

- 1) *Redegøre for mekanismerne ved lægemidlers renale udskillelse:* Når et stof når nyrene med blodet, kan det behandles på tre forskellige måder: glomerulær filtration, tubulær sekretion og tubulær reabsorption.

**Glomerulær filtration** betyder, at stoffet frit forlader det plasma, der passerer gennem glomerulus. Stoffet må ikke være for stort, og stoffer der er bundet til albumin, bliver ikke filtreret fra. Det er et spørgsmål om simpel diffusion i fht. en koncentrationsgradient.

**Tubulær sekretion** er når stoffet transporteres aktivt fra det blod (80%), der løber peritubulært, til det tubulære lumen. Dette sker vha. aktive transportmekanismer.

**Tubulær reabsorption** er når et stof er filtreret fra blodet, men reabsorberes fra det tubulære lumen. Hvis stoffet er uladet, og iøvrigt har høj lipid-opløselighed, kan denne reabsorption sænke ekskretionen betydeligt. Ladede stoffer reabsorberes ikke – se *ion trapping* (2.10 punkt 3).

- 2) *Redegør for de fysiske-kemiske egenskaber ved lægemidler, der betinger deres renale udskillelsmekanismer:* 1) De skal være små, 2) Proteinbinding nedsætter udskillelse, 3) Ladede stoffer udskilles langsommere.
- 3) *Redegøre for nyrefunktionens betydning for dosering af lægemidler med overvejende renal elimination:* Det er vigtigt med en god nyrefunktion – hvis funktionen er dårlig, ophobes stoffet i blodet, og kan give toksiske bivirkninger. Stoffets kinetik afhænger af nyrefunktionen og doseringen skal derfor tilpasses denne.
- 4) *Redegøre for, hvordan man ad farmakologisk vej kan påvirke den renale udskillelse af lægemidler:* Man kan tilføre patienten et stof, der øger urinens pH for at øge udskillelsen af sure lægemidler (aspirin overdosis), man kan tilføre et stof der konkurrerer med lægemidlet om dets plads på albumin, eller med dets tubulære ekskretion/reabsorption.

## 2.60 Metabolisering (biotransformation)

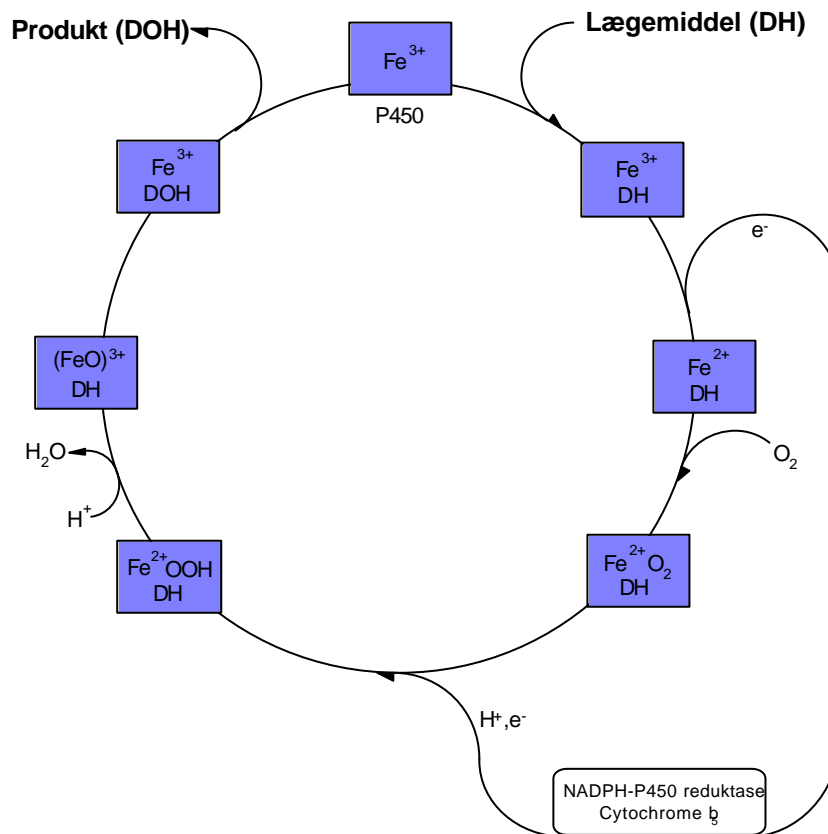
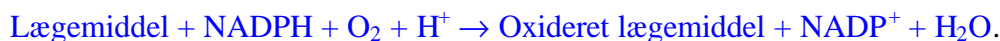
- 1) *Redegøre for biotransformationens indflydelse på farmakologisk virkning, toxicitet og elimination:* Ved biotransformation ændres det farmakologisk aktive stof til et inaktivt stof. Herved ophører (som oftest) stoffets effekt på organismen, dvs. både dets farmakologiske effekt og dets toxicitet. Biotransformation går under begrebet elimination, selvom stoffet ikke fjernes fra organismen før det siden når til nyrene. Men stoffet er nu mere tilgængeligt for renal udskillelse: polariseringen er fjernet e.a.
- 2) *Angive organ- og subcellulær lokalisation af de vigtigste lægemiddelmetaboliserende enzymer:* Hovedparten af al metabolisering finder sted i leverens hepatocytter. De fester metaboliserende enzymer er endvidere lokaliseret til det glatte endoplasmatiske reticulum (ER), såsom cytochrom P450. For at nå herind må stoffer der ikke transporteres aktivt over hepatocyt-membranen, kunne trænge igennem denne ved passiv diffusion, hvilket sænker metaboliseringen af polære stoffer.

- 3) Angive mindst ét eksempel på oxidation, reduktion og hydrolyse (fase I reaktion) og på konjugation (fase II reaktion): Oxidation sker via et mono-oxygenase system (NADPH P450 reductase), hvorved der dannes en –DOH gruppe. Aspirin metaboliseres f.eks. på følgende vis: oxidation, hydroxylering, dealkylering, deamination og hydrolyse, hvorefter fås produktet *salicylsyre*. Herefter sker en fase II reaktion, hvorved stoffet konjugeres, og produktet er et glucuronid. Fase II produktet er typisk mindre lipid-opløseligt og farmakologisk inaktivt, og kan udskilles via urinen.
- 4) Beskrive komponenterne i det mikrosomale enzymsystem og opstille reaktionsskema for bruttoprocessen: Fase I reaktionen kræver, udover lægemidlet: O<sub>2</sub>, NADPH, og et flavoprotein (NADPH P450 reductase) og P450. Se figur...

Superfamilien P450 indeholder mange enzymer (hidtil er 74 genkendt), der basalt set er hæm-proteiner med et redox-potentiale. Dette bundes i hæm'ets jern-atom, der kan have forskellige spins afhængig af dets ladning.

De forskellige enzymer inddeles i tre overgrupper, der hver har mange medlemmer... således benævnes de f.eks. *CYP2C9* eller *CYP1A2* (CYP = Cytochrom Protein).

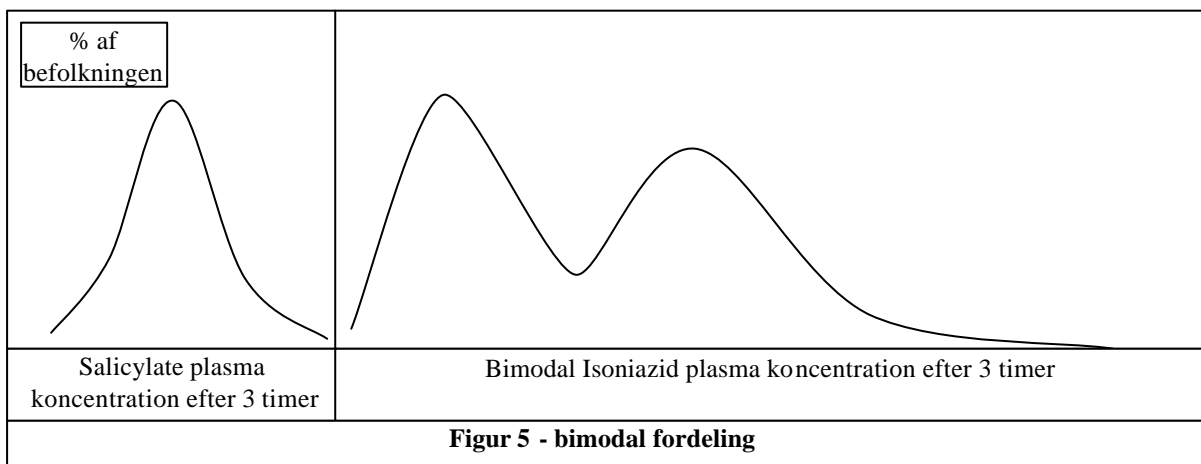
Reaktionsskema:



Figur 4 - P450

- 5) Beskrive mekanismen ved den mikrosomale enzyminduktion: Dette betegner visse lægemidlers evne til at påvirke den enzymatiske metabolisme af sig selv. F.eks. stiger biotransformationen af benzpyren op til ti-fold i løbet af et par dage efter administration. Denne effekt skyldes ikke en forøget aktivitet af det enkelte enzym, men snarere en forøgelse af antallet af enzymer. Mekanismen er ikke fuldt forstået, men skyldes antageligvis at stoffet binder til et intracellulært protein, der så trænger ind til kernen og øger transkriptionen af det bestemte gen.
- 6) Redegøre for følgende faktorer betydning for biotransformation:

- a. *Art, alder, køn:* Hos nyfødte er metaboliseringen sløv i forhold til hos voksne. Dette skyldes at de indgående enzymer har en vis "modningstid". Hos ældre er det aktiviteten af enzymerne (specielt konjugerende enzymer) der giver nedsat metabolisering, samt en tiltagende fedt-fase i kroppen, der øger  $V_d$  for fedt-opløselige stoffer. Den genetiske variation varierer hos forskellige racer og dyrearter, men seksuel variation ses ikke hos mennesker (!).
  - b. *Genetiske faktorer:*  $T_{1/2}$  varierer i befolkningen pga. genetiske forskelle. Der omtales således en population af "slow acetylators" og en af "fast acetylators" – de to populationer er omtrent lige store (balanced polymorphism). Kinesere har en generelt dårlig ethanol-metabolisering.
  - c. *Administration af andre fremmedstoffer:* Mange stoffer er udviklet specifikt til at inducere de mikrosomale enzymer, f.eks. phenobarbitone, der øger transkriptionen af glucuronyl transferase, hvorved tilstanden *kernicterus* modvirkes. Naturligt forekommende stoffer har også lignende effekter. Juice fra en grapefrugt inhiberer CYP3A og modvirker derved metaboliseringen af andre stoffer, deriblandt cyclosporin.
  - d. *Ernæringstilstand:* Meget tynde mennesker kan have proteinmangel, mens fede mennesker har øget fedt-fase i organismen, hvorfor fordelingsrummet for fedt-opløselige stoffer er forøget.
- 7) *Redegøre for sygdommes indflydelse på biotransformationen af lægemidler (leversygdomme, hjerteinsufficiens):* Eksempler: nephrotisk syndrom giver f.eks. ændret binding til albumin, hvorved stoffers transport i blodet ændres. Hyperthyroidisme giver øget følsomhed for mange stoffer (årsag ukendt). Hypothermia giver nedsat clearance af talrige stoffer. Etc. etc.
  - 8) *Definere polymorfi:* Forekomsten af forskellige varianter af proteiner (e.g. enzymer) hos forskellige mennesker (e.g. populationer).
  - 9) *Skitsere en fordelingskurve, der angiver antallet af responderende individer, ved en binominal fordeling, som funktion af dosis:*



- 10) *Angive eksempler på genetisk betingede forskelle i metaboliseringshastigheden for lægemidler:*
  - a. *Nedsat plasmakolinesterase:* 1/3000 personer har en genetisk defekt, der gør at de ikke kan inaktivere stoffet suxameton hurtigt nok. Stoffet er en neuromuskulær blokker, og hos disse personer forlænges effekten ved behandling. Det abnormale enzym har andre substrat/inhibitor-specifiteter (side 749).
  - b. *Nedsat hepatisk acetyleringsevne:* Isoniazid metaboliseres af enzymet acetyltransferase. Et autosomt recessivt gen koder for den "langsomme" type af enzymet.
  - c. *Nedsat glucose-6-phosphat dehydrogenase:* Hos 5-10% af afro-caribbeanske mænd giver malaria-midlet Primaquine hæmolytisk anæmi. Andre midler, såsom dapson, giver samme bivirkning, og også indtagelse af bønner *Vicia faba* kan give denne sygdom. G-6-PD deficiens er autosomt recessivt betinget. De sygdomsfremkaldende stoffer ødelægger stoffet GSH i celler – GSH forhindrer hæmolyse, og dannes af enzymet G-6-PD.

11) Angive klinisk relevante eksempler på interaktion ved enzyminduktion og redegøre for mulige terapeutiske konsekvenser:

Midlet Rifampicin reducerer effektiviteten af Warfarin ved enzyminduktion, og sænker dets  $T_{1/2}$  fra 47 timer til 18 timer.

Antifungal-midlet Ketoconazol (og andre) inhiberer CYP3A og nedsætter metaboliseringen af antihistaminet Terfenadin, hvorved pt. kan få forlænget Q-T-interval plus ventrikulær tachycardi.

Allopurinol inhiberer enzymet Xanthine oxidase, der metaboliserer flere cytotoxiske stoffer, som Mercaptopurin.

Disulfiram inhiberer metaboliseringen af ethanol og af andre stoffer som Warfarin.

Metronidazol inhiberer også aldehyd dehydrogenase og må ikke tages sammen med alkohol.

12) Angive at lægemiddeltolerance kan udvikles ved selvinduktion: Se tidligere (sp.5).

13) Angive et eksempel på, at et lægemiddel gennem enzyminduktion kan øge eliminationen af en endogen substans: Carbamazepine inducerer mikrosomale enzymer og øger metaboliseringen af mange andre stoffer, såsom orale kontrceptive og corticosteroider.

14) Angive eksempler på, at et fremmedstof gennem enzyminduktion kan øge eliminationen af et lægemiddel: Ethanol kan inducere metaboliseringen af Phenobarbitol.

15) Angive, at enzymsystemets funktion kan hæmmes af lægemidler: Cimetidin kan øge virkningen af forskellige lægemidler gennem inhibitaion af metaboliseringen – dette er en bivirkning.

16) Angive, at lægemidlers virkning kan bero på hæmning af metaboliseringen af en endogen substans: OK

17) Angive, at nogle stoffers terapeutiske anvendelse beror på hæmning af metaboliseringen af exogene substanser: OK

## 2.80 Almen farmakokinetik

Det skal understreges, at bogen Pharmacology, 4th ed. af Rang, Dale & Ritter kun har meget lidt tekst om farmakokinetik. Læsning bør derfor suppleres med andre bøger.

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e t} \text{ eller } \ln(C_t) - \ln(C_0) = -k_e \cdot t$$

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

$$V_d \cdot C_{p10} = D \cdot F$$

$$\ln 2 = k_e \cdot t_{1/2} \Rightarrow t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$$

$$Cl_{total} = k_e \cdot V_d$$

$$Cl_{total} \cdot AUC = D \cdot F$$

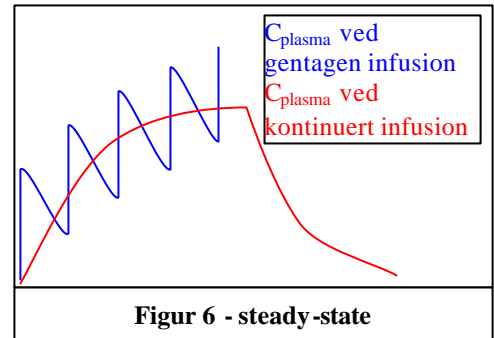
$$C_{ss} = \frac{D \cdot F}{\tau \cdot Cl_{total}}$$

$$C_{ss} = \frac{D \cdot F \cdot t_{1/2}}{\tau \cdot V_d \cdot 0,693}$$

1) Redegøre for de faktorer, der bestemmer steady state plasmakoncentrationen ( $C_{ss}$ ) af et lægemiddel (van Rossum's formel): Steady-state koncentrationen er et forhold mellem injiceret mængde af et stof og den eliminations-rate, hvormed kroppen skiller sig af med stoffet igen.

Eliminations-raten er lig  $Cl_{total} \times C_{ss}$ , så vi får at  $C_{ss} = \frac{X}{Cl_{total}}$ , hvor X = infusionsraten. Ikke nærmere udspecificeret i Rang, Dale & Ritter!

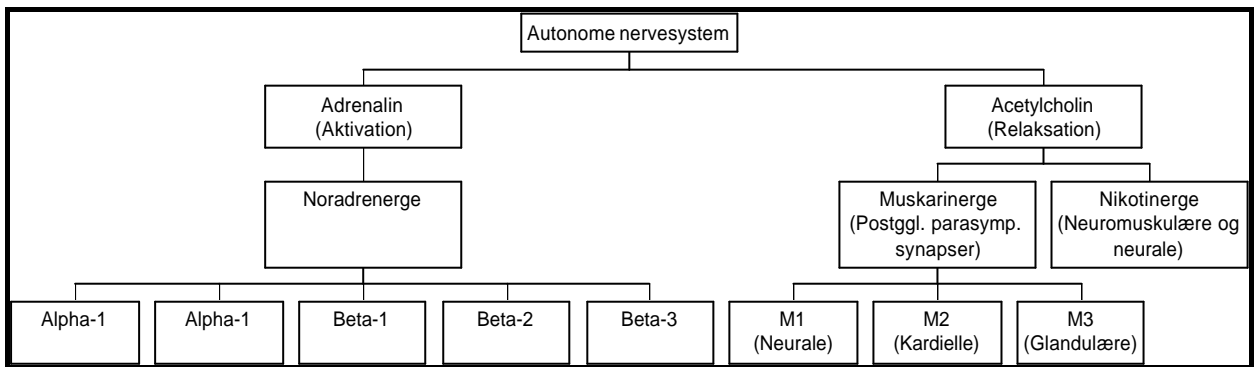
- 2) Skitsere forløbet af plasmakoncentrationen ved påbegyndelse af fortsat dosering med fast dosisinterval: OK, se til højre.
- 3) Angive efter hvor mange halveringstider steady state plasmakoncentrationen nås ved gentagen lægemiddeldosering: Først og fremmest: Hyppige, små injektioner er bedre end få og store injektioner!!! I praksis opnås steady-state allerede efter tre injektioner.
- 4) Redegør for, hvorledes steady-state plasmakoncentrationen kan opnås hurtigt: Steady-state kan opnås hurtigere ved at begynde med én stor injektion og efterfølgende mange små (mætningsdosis).
- 5) Angive hvilke faktorer, der er bestemmende for fluktuationerne omkring steady-state plasmakoncentrationen, og angive en metode til at skønne over udsvingenes størrelse: Ikke defineret i Rang, Dale & Ritter!!!



Figur 6 - steady-state

### 3. Det autonome nervesystems farmakologi

#### 3.10 Introduktion til autonom farmakologi



Figur 7 - autonome nervesystem

- 1) Beskrive de fysiologiske virkninger ved adrenerg og kolinerg stimulation af:

System	Kolinerg (muskarinerg og nikotinerg)	Adrenerg
Øje	Pupilkontraktion	Pupilrelaksation
Hjerte	Puls <sup>-</sup>	Puls-
Kar	Vasodilatation	Vasokonstriktion
Bronkier	Bronkorelaksation	Bronkokonstriktion
Mave	Øget syreproduktion	Nedsat syreproduktion
Tarm	Øget motilitet	Nedsat motilitet
Blære	Relaksation	Konstriktion
Uterus	Relaksation	Konstriktion
Svedkirtler	Øget sekretion	Nedsat sekretion
Spytkirtler	Øget sekretion	Nedsat sekretion
Bronkialkirtler	- ? -	- ? -
Reninsekretion	- ? -	- ? -
Lipolyse	Falder	Øges
Glycogenolyse	Falder	Øges

(Se iøvrigt side 141 i Rang, Dale & Ritter)

Det adrenerge system inddeles i alpha- og beta-receptorer:

- $\alpha_1$ -receptorer: Bronko- og vasokonstriktion, relaksation af GI muskulatur, øget savl-sekretion, kontraktion af pupillen, kontraktion af blære og uterus, glycogenolyse.
- $\alpha_2$ -receptorer: Vasokonstriktion, relaksation af GI muskulatur, nedsat insulin-sekretion.

- $\beta_1$ -receptorer: Øget hjerterate og -kontraktion, amylase sekretion.
- $\beta_2$ -receptorer: Bronko- og vasodilatation i skeletmuskulatur, relaksation af GI muskulatur, relaksation af blære og uterus, øget muskelmasse og -kontraktion, tremor, glycogenolyse.
- $\beta_3$ -receptorer: Thermogenese, lipolyse.

Det cholinerge system inddeles i muskarinerge og nikotinerge receptorer:

De muskarinerge aktiveres af muskarin og virkningen ophæves af atropin. De svarer stort set til aktivitation af det parasympatiske ns.

- $M_1$ -receptorer: Langsom excitation af ganglia.
- $M_2$ -receptorer: Nedsat puls og kontraktion, presynaptisk inhibition.
- $M_3$ -receptorer: Sekretion, kontraktion af visceral glat mm., vaskulær relaksation

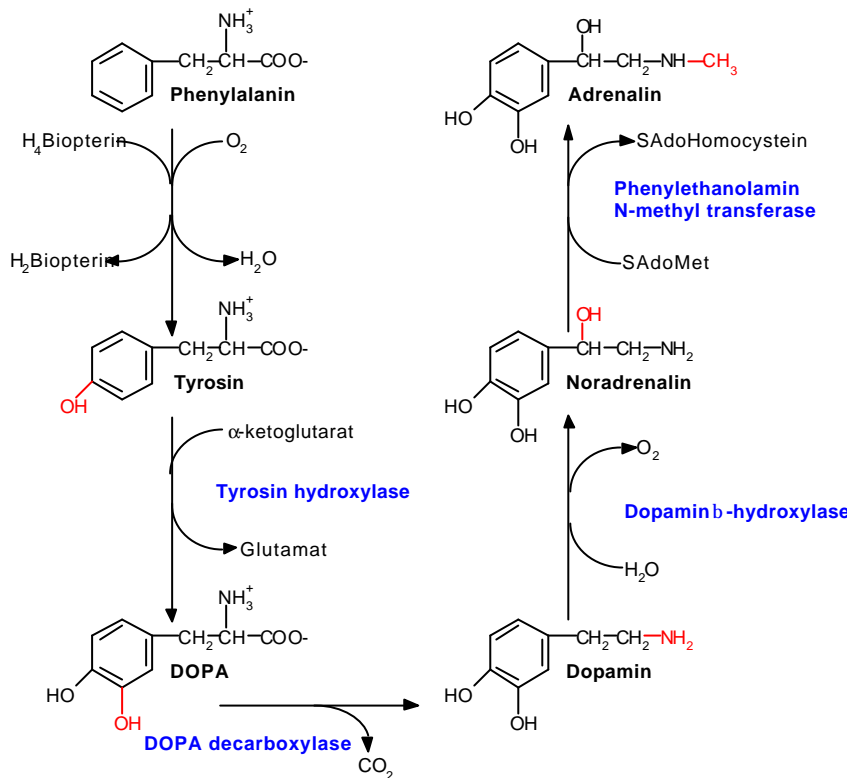
De niktotinerge receptorer skaber:

- stimulation af alle autonome ggl.
- stimulation af skeletmuskulatur
- sekretion af adrenalin fra binyremarven

- 2) *Beskrive biosyntese og nedbrydning af acetylcholin, adrenalin, noradrenalin og dopamin og angive de involverede enzymer OG*
- 3) *Redegøre for lokalisation, oplagring, frigørelse, genoptagelse og inaktivering af Acetylcholin, Noradrenalin og Dopamin:*

*Acetylcholin:* Cholin optages ved et aktiv transportsystem i nerveterminalen, hvor det acetyleres af enzymet cholin acetyltransferase (CAT), der modtager acetyl-gruppen fra acetyl-CoA. Resultatet er acetylcholin. I nerveterminalen findes også enzymet cholinesterase, der nedbryder acetylcholin, og der er en kontinuert syntese og nedbrydning i nerveterminalen. Ved inhibition af cholinesterase øges acetylcholin-mængden i cytosol, men dette frigives ikke ved transmission. I stedet "pakkes" den nysyntetiserede acetylcholin i vesikler, der ved stimulation af nerveterminus fusionerer med plasmamembranen og frigiver acetylcholin til synapsen. I den synaptiske kløft findes enzymet acetylcholinesterase, der hurtigt hydrolyserer acetylcholin, så det kan genoptages af nerveterminus. Den hurtige inaktivering af acetylcholin giver også en kortvarigt impuls.

*Dopamin, adrenalin og noradrenalin:*



Figur 8 - dopamin metabolisme

Dopamin-β-hydroxylase findes kun i synaptiske vesikler i catecholamin-syntetiserende celler. Enzymet Phenylethanolamin N-methyl transferase findes ovv. i binyremarven. Hovedparten af noradrenalin i nerveceller findes i vesikler. Der er en aktiv transport af noradrenalin ind i nerveterminus. Noradrenalin frigøres ved fusion af vesikler med plasmamembranen og frigørelse til synapsen. Der er to ditinkte genoptagelses-mekanismer: *Uptake 1*: Transporteren er en cotransporter der anvender Na<sup>+</sup> og Cl<sup>-</sup>. Der er høj selektivitet for NA og en lav maksimal rate. *Uptake 2*: Her er der lav selektivitet; der transporteres også adrenalin og isoprenalin, og maksimale rate er høj. Enzymet Monoamin oxidase (MAO) findes specielt i NA-nerver, bundet til mitochondrier. Det omformer catecholaminer til korresponderende aldehyder, der siden metaboliseres af aldehyd dehydrogenase. MAO oxiderer også dopamin. Enzymet Catechol-O-methyl transferase (COMT) methylerer en af catecholgrupperne til et methoxy-derivat. COMT findes både i nerver og andre væv, og virker også på MAO-produkter, og det endelige slutprodukt for adrenalin og noradrenalin er *3-methoxy-4-hydroxymandelinsyre*. I CNS metaboliseres noradrenalin hovedsageligt af MAO, mens i periferien er det *uptake 1* og *uptake 2*, der gør sig mest gældende. Se iverigt side 147.

- 4) *Beskrive de cholinerge og adrenerge receptorer, herunder angive organmæssig lokalisation, agonister, antagonist samt virkning af stimulation og blokade:* Hvad organmæssig lokalisation angår, se 3.10 – punkt 1.

*Adrenerge receptorer:* Alle tilhører superfamilien G-protein-receptorer.

Receptor	Second messenger	Agonister	Antagonister	Stimulation	Blokade
a1	Phospholipase C				
a2	Inhiberer adenylat cyclase				
b1	Stimulerer adenylat cyclase		Se senere		Se tidligere
b2	Stimulerer adenylat cyclase				
b3	Stimulerer adenylat cyclase				

5) Redegøre med eksempler for, hvorledes man ad farmakologisk vej kan modificere synaptisk transmission, herunder:

a. *Syntese af "falsk" transmitter:* Noradrenalin-syntesen kan hæmmes, f.eks. af stoffet  $\alpha$ -methyltyrosin, der hæmmer tyrosin hydroxylase, og carbidopa, der inhiberer DOPA decarboxylase.

Methyldopa optages af noradrenerge neuroner og hydroxyleres til en "falsk" transmitter,  *$\alpha$ -methylnoradrenalin*, der ikke nedbrydes af MAO og derfor erstatter NA fra de synaptiske vesikler.  $\alpha$ -methylnoradrenalin er noget mindre aktiv end NA på  $\alpha_1$ -receptorer ( $\rightarrow$  mindre vasokonstriktion), men mere aktiv på presynaptiske  $\alpha_2$ -receptorer ( $\rightarrow$  stærkere feedback-inhibition  $\rightarrow$  mindre transmitterfrigørelse). Methyldopa anvendes (især hos gravide) til at forebygge og behandle hypertension.

b. *Hæmning af transmitter-genoptagelse:* Mange medikamina inhiberer *uptake 1*, heriblandt antidepressiva som Desipramin, og samme effekt har Kokain; begge stoffer giver tachycardi og  $BT \uparrow$ .

c. *Hæmning af deponering i granula:* Disse stoffer erstatter NA i vesiklerne (NA havner i cytosol, hvor det nedbrydes eller udskilles) og omfattes af Reserpin og 6-hydroxydopamin. Men excitation af nerven sker ingen NA-frigørelse til den synaptiske kløft.

d. *Hæmning af transmitterfrigørelse:* Guanetidin ophobes i de synaptiske vesikler, og foruden at erstatte NA i disse, forhindrer de fusion med plasmamembranen, så indholdet ikke udtømmes i synapsen.

e. *Frigørelse af transmitter:* Som de andre stoffer ophobes dette i vesiklerne og fortrænger NA fra disse, men samtidig eksporteres NA via *uptake 1* i exchange med det fremmede monoamin, og havner i den synaptiske kløft, hvorefter de giver postsynaptisk excitation. Samtidig hæmmer de MAO. De omfatter Tyramin, Amfetamin og Ephedrin.

f. *Hæmning af transmitternedbrydning:* Eksempelvis Cholinesterasehæmmere.

g. *Post- og præsynaptisk receptoragonisme /-antagonisme:* Hjertestop modvirkes med Adrenalin – asthma afhjælpes med Salbutamol – tilstoppede næser tilføres Ephedrin – mod hypertension gives Prazosin – etc.

6) Redegøre for adaptiv receptorregulation: Ikke defineret i Rang, Dale & Ritter!

### 3.20 Cholinerge stoffer

#### Stoffer med direkte virkning

(ACETYLCHOLIN, KARBAKOLIN (CARBACHOL), BETANEKOL, PILOKARPIN, NIKOTIN)

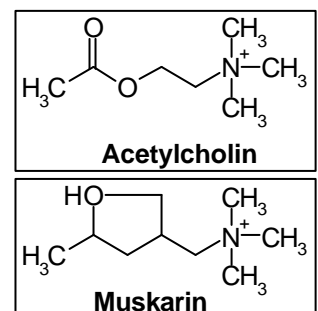
1) Redegøre for virkningsmekanismer og farmakologiske virkninger

2) Redegøre for absorption, virkningsvarighed og følsomhed overfor cholinesterase nedbrydning

3) Redegøre for anvendelse (oftalmologisk, tarm- og blæreatoni), bivirkninger og kontraindikationer

#### ACETYLCHOLIN

*Virkningsmekanisme:* ACh giver et fald i blodtryk og nedsat puls (hvis det gives i stor dosis lige efter atropine giver dog blodtrykstigning pga vasokonstriktion). Virkningsmekanismen er direkte aktivering af ACh-receptorer i de postganglionære nervetermini. Den nikotinerge receptor er en ligand-gated kationkanal, og skaber en hurtig excitatorisk impuls i den postsynaptiske nerve. M<sub>1</sub>-receptoren virker via PIP<sub>3</sub>-DAG-systemet, og der fås nedsat konduktans for kalium. Den sidder fortrinsvis i nerveceller. M<sub>2</sub>-receptoren giver fald i [cAMP] og



giver øget konduktans for kalium og nedsat konduktans for calcium. Den sidder fortrinsvis i hjerte- og nerveceller.  $M_3$ -receptoren virker også via  $PIP_3$ -systemet og giver øget intracellulær [Ca]. Den sidder i kirtler og giver øget sekretion samt vasodilatation. Vasodilatationen sker iøvrigt via endothelial NO-frigørelse.

*Farmakologiske virkninger:* Vasodilatation  $\rightarrow$  BT $\downarrow$ , se iøvrigt punkt 3.11.

*Absorption:* Optages i nerveceller via aktiv transportmekanisme (?).

*Virkningsvarighed:* Ikke defineret i Rang, Dale & Ritter!

*Følsomhed overfor cholinesterase nedbrydning:* Som ACh der forekommer naturligt.

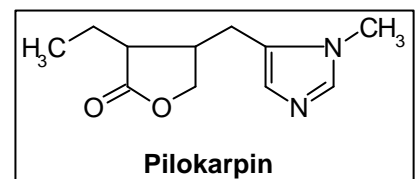
*Anvendelse:* Ifølge Rang, Dale & Ritter anvendes ACh ikke terapeutisk.

*Bivirkninger:* Overdrevet parasymptatisk reaktion, hjertestop, besvimelser, kvalme, dyspnø etc.

*Kontraindikationer:* Ikke defineret i Rang, Dale & Ritter!

### PILOKARPIN

*Virkningsmekanisme:* Pilokarpin er en partiel, muskarinerg agonist. Som tertiær amin kan det krydse konjunktivalmembranen og påvirke øjets parasymptatiske innervation.



*Farmakologiske virkninger:* Stimulerer sekretion fra sved-, tåre-, sput- og bronkialkirtler, samt giver kontraktion af iris. Det er den sidstnævnte effekt der finder anvendelse i klinikken. Den aktiverer mm. ciliares og m constrictor pupillae, hvorved det intraokulære tryk sænkes, og tilstanden *glaukom* modvirkes.

*Absorption:* Administreres lokalt som øjendråber.

*Virkningsvarighed:* Ca. 1 døgn.

*Følsomhed overfor cholinesterase nedbrydning:* Ingen følsomhed (?).

*Anvendelse:* Som angivet overfor (miotikum).

*Bivirkninger:* Hovedpine, svedeture, dyspepsi, bradycardi, akkommodationsspasme.

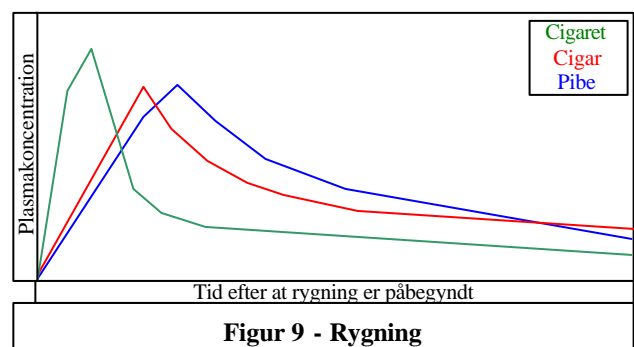
*Kontraindikationer:* Aktiv iritis.

### NIKOTIN

*Virkningsmekanisme:* Tilføres nikotin til en nervecelle, affyres gentagne a.p.'er, og membranens hvilepotentiale stiger. Herved bliver cellen ude af stand til at generere nye a.p.'er. Dette skyldes mere specifikt at de spændingsafhængige natrium-kanaler inaktiveres. Efter længere tids påvirkning repolariseres membranen, men receptorerne er desensitiverede overfor nikotin, så nye a.p.'er kan ikke fyres, før påvirkningen forsvinder.

*Farmakologiske virkninger:* Nikotin inhiberer spinalreflekser, hvilket giver muskelrelaksation. Det øger bevidstheden og gør én "vågen", men modvirker stress. Perifert stimulerer nikotin autonome ganglier, det giver tachycardi, BT $\uparrow$ , nedsat GI motilitet og øget svedsekretion. Endelig fås øget adrenalin- og noradrenalin-sekretion fra binyrerne, og sekretion af antidiuretisk hormon; plasma-FFA stiger, og appetitten falder.

*Absorption:* Absorberes fra mund og nasopharynx (pibe og cigar) samt lunger (cigaretter). Maksimal plasmakoncentration opnås efter 10-30 minutter. Kan også gives som nikotinplaster, hvorved nikotin<sub>plasma</sub> stiger til 75-150 nmol/l over 6 timer og forbliver konstant i ca. 20 timer.



*Virkningsvarighed:* Se ovenfor.

*Følsomhed overfor cholinesterase:* Ingen følsomhed (?).

*Anvendelse:* Anvendes som hjælp til rygerstop.

*Birvirkninger:* Tachycardi, BT↑, svimmelhed, kvalme, vægttab, søvnforstyrrelse, GI gener,.

*Kontraindikationer:* Ingen.

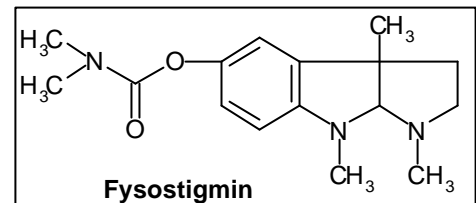
## Acetylcholinesterasehæmmere

(FYSOSTIGMIN, NEOSTIGMIN, ORGANOFOSFATER, DONEPEZIL)

- 4) Redegøre for virkningsmekanismer og farmakologiske virkninger
- 5) Redegøre for passage af biologiske membraner, herunder optagelsesveje
- 6) Redegøre for anvendelse (oftalmologisk, myasthenia gravis, revertering af NM blokade), bivirkninger og kontraindikationer
- 7) Beskrive symptomerne ved forgiftning, samt redegøre for forgiftningsbehandling med ATROPIN og OXIMER (obidoxim)

### FYSOSTIGMIN

*Virkningsmekanisme:* Fysostigmin er et carbamylester, der hydrolyseres af cholinesterase – men hydrolyseringen tager minutter i stedet for mikrosekunder. I denne tid er enzymet ikke aktivt overfor acetylcholin, hvis virkning forstærkes.



*Farmakologiske virkninger:* Potentierer acetylcholins virkning i parasymptiske, postganglionære synapser (husk det nu!)

*Passage af biologiske membraner, optagelsesveje:* Kan passere blod-hjernebarrieren (se bivirkninger). Administreres lokalt (øjendråber) eller intravenøst.

*Anvendelse:* Anvendes som øjendråber, samt til ophævelse af generel anæstesi. Desuden bruges præparatet som antidot mod antikolinergika (belladonna, atropin (se 20)), antihistaminer, antiparkinson-midler og clozapin.

*Birvirkninger:* Hvis midlet når hjernen via blod-hjernebarrieren, opstår der først ophidselse, derefter kramper, depression, bevidsthedstab og dyspnø.

*Kontraindikationer:* Bør ikke anvendes med cykliske antidepressiva.

*Forgiftning:* Se bivirkninger – kan modvirkes bla. af atropin, der er en muskarinerg antagonist, samt af Obidoxim, der er en cholinesterase-reaktivator.

### NEOSTIGMIN

*Virkningsmekanisme:* Samme som for Fysostigmin.

*Farmakologiske virkninger:* Potentierer acetylcholins virkning i den neuromuskulære junction.

*Passage af biologiske membraner, optagelsesveje:* Kan passere blod-hjernebarrieren (se bivirkninger), kan også administreres p.o.

*Anvendelse:* Gives i.v. til ophævelse af neuromuskulære blokader, eller p.o. til behandling af myesthenia gravis. Anvendes mod blære- og tarmtoni.

*Birvirkninger:* Opkastninger, diarré, kolikagtige smerter.

*Kontraindikationer:* Forsigtighed ved epilepsi, asthma, hjerteinsufficiens, hypotension.

*Forgiftning:* Muskellammelse, svedeture, spasmer og kramper, respirationsdespression, hjerteinsufficiens (behandles med atropin (se side 20) og obidoxim).

ORGANOFOSFATER (omfatter Echothiopat og Parathion)

*Virkningsmekanisme:* Den organiske gruppe frigøres, når stoffet binder til enzymet. Enzym-inhibitor-komplekset er meget stabilt, og hydrolyseres langsomt, i løbet af flere dage.

*Farmakologiske virkninger:* Virker på postganglionære, parasympatiske synapser, og har meget lang virkningstid (dage).

*Passage af biologiske membraner, optagelsesveje:* Disse stoffer er højvolatile og nonioniske, og optages gennem slimhinder og hud.

*Anvendelse:* Kun Ecothipat anvendes til behandling af glaukom, men med stor forsigtighed. Parathion benyttes som insekticid, og er giftigt for mennesker.

*Birvirkninger:* "Parasympatisk chok", med kramper, spasmer, respirationsstop og hjerterstop til følge.

*Kontraindikationer:* ---

*Forgiftning:* Død. Se evt. bivirkninger.

### 3.30 Antikolinerge stoffer

(ATROPIN, SKOPOLAMIN, PROPANTELIN, PIRENZEPIN, BIPERIDEN, ORFENADRIN, IPRATROPIUM, CYCLOPENTOLAT)

Der henvises i øvrigt til den antikolinerge virkning af visse antihistaminer, fentiaziner og cykliske antidepressiva.

- 1) Redegøre for virkningsmekanisme og farmakologiske virkninger
- 2) Beskrive absorption og passage af blod-hjernebarrieren
- 3) Angive atropins virkningsvarighed i øjet
- 4) Redegøre for antikolinerge stoffers anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer
- 5) Beskrive atropinforgiftningens symptomatologi og redegøre for behandlingen

ATROPIN

*Virkningsmekanisme:* Atropin er en muskarinerg kompetitiv antagonist, og virker ved at blokere den parasympatiske nerveaktivitet.

*Farmakologiske virkninger...*

Nedsat sekretion: sved-, sput-, tåre- og bronkialkirtler inhiberes givende tør mund og hud.

Hjerte: Atropin giver moderat tachycardi (80-90) ved at forhindre inhibition af hjertet, men dog uden at aktivere hjertet sympatisk. I meget små doser giver Atropin bradycardi – dette er en central refleks. Blodtrykket påvirkes ikke.

Øje: Giver pupildilation (mydriasis) og mister lysrefleksen. Desuden paralyseres mm. ciliares, givende manglende akkomodation. Hos mennesker med glaukom skal man være opmærksom på at det intraokulære tryk kan stige.

Mave-/ tarmkanalen: Motiliteten inhiberes af Atropin, dog kræves større doser end de øvrige effekter, og inhibitionen er ikke komplet (andre transmittorer end ACh findes i det myenteriske plexus). Dette kan anvendes terapeutisk.

Glat muskulatur: Der er generaliseret relaksation af glat mm. Bronkokonstriktion under anæstesi modvirkes af Atropin.

CNS: Ovv. excitatorisk, ved små doser ses rastløshed, ved højere doser agitation og desorientering.

*Virkningsvarighed i øjet*: 7 døgn!

*Absorption og passage af blod-hjernebarrieren*: Absorberes hurtigt ved p.o. indtagelse, gives ellers i.v. Høj lipidopløselighed → passerer let blod-hjernebarrieren.

*Anvendelse*: Sammen med anæstesi, antikolinesterase forgiftning, bradycardi, GI hypermotilitet.

*Bivirkninger*: Mundtørhed, urinretention, sløret syn.

*Kontraindikationer*: Forsinket ventrikeltømning, prostatahyperplasi, ubehandlet glaukom, mekanisk obstruktion i GI eller urinvejene.

*Forgiftning og behandling*: Forgiftning ses oftest blandt børn der har spist bær fra den giftige natskygge (belladonna). Der opstår hyperaktivitet og øget legemstemperatur pga. ophævet svedfunktion. Behandles med stoffes som physostigmin (se side 19).

### BIPERIDEN

Ikke defineret i Rang, Dale & Ritter!!!

*Virkningsmekanisme*: Antikolinergt parkinson- farmakon.

*Farmakologiske virkninger*:

*Absorption og passage af blod-hjernebarrieren*: Gives i.m. eller i.v. eller p.o. Passerer let blod-hjernebarrieren.

*Anvendelse*: Ved kronisk parkinsonisme og –anfald.

*Bivirkninger*: Samme som Atropin.

*Kontraindikationer*: Ubehandlet glaukom, prostatahyperplasi, epilepsi, konfusion.

### IPRATROPIUM

*Virkningsmekanisme*: Kvartenært ammonium-stof. Virker som atropin.

*Farmakologiske virkninger*: Som Atropin – inhiberer dog ikke den mucociliære “oprensning”.

*Absorption og passage af blod-hjernebarrieren*: Gives som inhalationsmedicin.

*Anvendelse*: Ved asthma- og COLD-induceret bronkospasme og rhinitis (Atrovent).

*Bivirkninger*: Samme som Atropin.

*Kontraindikationer*: Ubehandlet glaukom.

### CYCLOPENTOLAT

*Virkningsmekanisme*: Som Atropin.

*Farmakologiske virkninger*: Som Atropin.

*Absorption og passage af blod-hjernebarrieren*: Som Atropin.

*Anvendelse*: Anvendes som øjendråber. Producerer myadriasis.

*Bivirkninger*: Sløret syn.

*Kontraindikationer*: Ubehandlet glaukom.

## **3.40 Ganglieblokerende stoffer**

(HEXAMETHOIIUM, NIKOTIN, TETRAÆTYLAMMONIUM)

1) Beskrive virkningsmekanismer:

- Ved at inhibere acetylcholin-frigørelse, hvorved neurotransmissionen forhindres. Virker også i NMJ.
- Ved forlænget depolarisation (nikotin, se side 17).
- Ved at modvirke den postsynaptiske effekt af acetylcholin: Blokerer de nikotinerge receptorer eller de associerede ionkanaler.

### 3.50 Adrenerge stoffer ("sympatomimetika")

SE TABEL SIDE 160-162 I RANG, DALE & RITTER!!!

- 1) Redegøre for inddelingen af perifere adrenerge receptorer i  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  og  $\beta_2$  receptorer, herunder beskrive organmæssig lokalisering samt virkningerne af stimulation og blokade:

Stimulation	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
Glat mm.				
Blodkar	Konstriktion	Konstriktion		Dilatation
Bronchi	Konstriktion			Dilatation
GI-kanal	Relaksation	Relaksation		Relaksation
GI-sphinctere	Konstriktion			
Detrusor				Relaksation
Blæresphincter	Konstriktion			Relaksation
Iris	Konstriktion			
Mm. ciliares				Relaksation
Hjerte				
Rate			Øges	
Kontraktilitet			Øges	
Skeletmm.				Øget kontraktilitet Tremor Øget fart
Lever	Glycogenolyse			
Fedt				
Spytkirtler	K <sup>+</sup> -frigørelse			
Nerveterminaler				
Adrenerge		Nedsat frigørelse	Øget frigørelse	
Cholinerge		Nedsat frigørelse		

- 2) Beskrive basisstrukturen for adrenerge stoffer og angive substitutioner med indflydelse på
- Passage af biologiske membraner
  - Receptorspecifitet
  - Virkningsvarighed

Catecholaminer består af en catechol nucleus med en sidekæde indeholdende amin. De mest vigtige er vist til højre.

- Ved at tilføje substituentter til N-atomet, fås stoffer med høj potens som  $\beta$ -agonister (Adrenalin, Isoprenalin, Salbutamol).
- En  $\alpha$ -methylgruppe øger selektivitet for  $\alpha_2$ -receptorer ( $\alpha$ -methylnoradrenalin, Metaraminol)
- Fjernelse af -OH sidegrupper giver Dopamin, der har svagere affinitet for både  $\alpha$ - og  $\beta$ -receptorer.
- Modifikation af -OH sidegrupper giver Salbutamol, der er resistent overfor COMT og *uptake 1* – dette øger receptor aktiviteten.

#### Direkte receptorstimulerende

(NORADRENALIN, ADRENALIN, ISOPRENALIN, XYLOMETAZOL, CLONIDIN, TERBUTALIN, SALMETEROL, FENYLEFRIN, DOPAMIN)

- 3) Redegøre for virkningsmekanismer (direkte/indirekte receptorstimulation) og farmakologiske virkninger, herunder især omfanget af pressor, hjertestimulerende, bronkodilaterende og CNS-stimulerende virkning, samt på øje, mave-tarm osv.

Glat muskulatur: Alle typer glat muskulatur, undtagen i mave-tarmkanalen, kontraheres ved stimulation af  $\alpha_1$ -receptorer.  $\alpha_1$ -receptoren virker ved at aktivere IP<sub>3</sub>, der "åbner" for calcium-

efflux fra SR; calcium aktiverer muskelfibre.  $\alpha_2$ -receptoren virker ved at inhibere adenylyl cyclase. I viscerale kar og hudkar kontraheres karrene meget kraftigt. Store kar kontraheres også, givende øget blodtryk. Blodkar i hjerne, hjerte og lunger påvirkes kun lidt. Antageligvis ligger  $\alpha_1$ -receptoren tæt ved nerveterminus, mens  $\alpha_2$ -receptoren fortrinsvis påvirkes af cirkulerende catecholaminer.  $\alpha$ -receptorer i mave-tarmkanalen giver dog *relaksation* af den glatte muskulatur. Sphinctere i mave-tarmsystemet kontraheres imidlertid vha.  $\alpha$ -receptorer.

Stimulation af  $\beta$ -receptorer i glat mm. giver *relaksation* via en forøgelse af  $[cAMP]_i$ . cAMP aktiverer protein kinase C, der inaktiverer myosin-light-chain kinase. Disse receptorer findes i kar indlemmet i skeletmuskulatur (specielt  $\beta_2$ ) og GI-muskulatur. Bronchiel glat muskulatur dilateres pga.  $\beta_2$ -receptorer. Der forekommer også relaksation af uterus.

Nerveterminaler: Der findes præsynaptiske adrenoceptorer på både cholinerge og adrenerge nervetermini. Hovedeffekten er  $\alpha_2$ -medieret inhibition.

Hjerte: Aktivations af  $\beta_1$ -receptorer giver kraftig stimulation af hjertet, både en chronotropisk og en inotropisk effekt. Dette giver væsentlig forøgelse i pumpefunktionen og iltforbruget, men nedsat kardiell effektivitet. Catecholaminer kan give arythmi, evt. ventrikulær fibrillatio.

Metabolisme: Catecholaminer medfører øget nedbrydning af glycogen og fedt til glucose og FFA. Effekten er via  $\beta$ -receptorer. Insulin-produktionen øges også.

Øje: Der sker dilation af pupillen.

4) Redegøre for absorption, passage af blod-hjernebarriere, omtrentlig virkningsvarighed og elimination

Stof	Absorption	Blod-hjerne	T <sub>1/2</sub>	Elimination
Noradrenalin	Dårlig p.o. abs.	Ikke defineret i Rang, Dale, Ritter!	ca. 2 min.	MAO/COMT
Adrenalin	Dårlig p.o. abs. Gives i.m. eller s.c.		ca. 2 min.	MAO/COMT
Isoprenalin	Bruges ikke endogent, kun ved inhalation		ca. 2 timer	COMT (noget lp. optages i væv)
Xylometazol	-		-	-
Clonidin	God p.o. abs.		ca. 12 timer	Renal elimination, frit og konjugeret
Terbutalin	Dårlig p.o. abs. Gives som aerosol		ca. 4 timer	Renal elimination
Salmeterol	Dårlig p.o. abs. Gives som aerosol		ca. 12 timer	???
Fenylefrin	Gives intranasalt		"kort"	MAO
Dopamin	Gives i.v.		?	MAO/COMT

5) Redegøre for anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer:

Noradrenalin: Anvendelse: I kombination med Lidokain som lokalanalgetika. Anvendes desuden som blodtryksforhøjende middel. Bivirkninger: Hypertension, hovedpine, palpitationer. Kontraindikationer: Hypertension (duh!), Mb. Raynaud, Thyreotoxikose.

Adrenalin: Anvendelse: Asthma (akut), anafylaktisk chok, asystoli. Tilføjes til lokalanalgetika. Bivirkninger og kontraindikationer: Som noradrenalin.

Isoprenalin: Anvendelse: Asthma, asystoli, totalt AV-blok. Bivirkninger: Arythmi, tachycardi. Kontraindikationer: ?

Xylomethazol: ???

Clonidin: Anvendelse: Hypertension, migræne (! Antiadrenergt, virker som partiel  $\alpha_2$ -agonist – se punkt 3.51). Bivirkninger: Træthed, sløvhed, depression, mundtørhed, væskeretention. Kontraindikationer: ?

Terbutalin: Anvendelse: Asthma, bronchospasmer. Bivirkninger: Tachycardi, arythmi, tremor, perifer vasodilation. Kontraindikationer: Hypotension.

Salmeterol: Som Terbutalin.

Dopamin: Anvendelse: Kardiogent og septisk chok. Bivirkninger: Kvalme og opkastning, tremor, tachycardi. Lokale vævsnekroser ved subcutan injektion. Kontraindikationer: ?

6) *Beskrive symptomer ved forgiftning og behandling*

Livstruende arythmi, ventrikelflimmer, iskæmisk hjerteinsufficiens. Tremor, kramper, mundtørhed.

Indirekte effekt

(AMFETAMIN, TYRAMIN, KOKAIN)

3) *Redegøre for virkningsmekanismer (direkte/indirekte receptorstimulation) og farmakologiske virkninger, herunder især omfanget af pressor, hjertestimulerende, bronkodilaterende og CNS-stimulerende virkning, samt på øje, mave-tarm osv.:* Disse stoffer (Amfetamin, Tyramin, Kokain) virker som overskriften angiver ikke ved direkte at påvirke adrenoceptorer, men ved at øge frigørelsen af noradrenalin fra nerveterminus. De gør dette ved at trænge ind i nerveterminus via *uptake 1*. Herefter optages de aktivt i vesiklerne og fortrænger noradrenalin til cytoplasma. Noradrenalin nedbrydes af MAO (mindre omfang) eller forlader cellen via *uptake 1* til den synaptiske kløft, hvor det aktiverer receptorerne.

Af denne grund ligner deres farmakologiske effekt på noradrenalins. Dvs. bronchodilation, øget BT, perifer vasokonstriktion, øget myokardiel kontraktilitet og nedsat GI motilitet.

Disse stoffers misbrug betinges dog af deres effekter i CNS. Her frigiver de også noradrenalin og dopamin, men også 5-hydroxytryptamin (5-HT).

Resultatet er at man øget sin bevidsthed, "alertness", og aktivitetsniveau, men uden at øge den kognitive aktivitet ("busier rather than brigther"). Disse effekter skyldes muligvis at frigørelsen af dopamin er størst. Eufori, selvtillid, vågenhed, hyperaktivitet og (efter sigende) øget sexdrift (juhu!).

Kokain giver ikke hallucinationer, delusioner, paranoia etc. i samme omfang som Amfetamin.

4) *Redegøre for absorption, passage af blod-hjernebarriere, omtrentlig virkningsvarighed og elimination:* Amfetamin optages hurtigt fra mave-tarmkanalen og den nasale mucosa, og passerer blod-hjernebarrieren frit. Dette gælder også kokain, men snifning af kokain giver atrofi og nekrose af nasalmucosa (*Crack*, der ryges, er det korresponderende salt). Plasma  $T_{1/2}$  for Amfetamin er mellem 5 og 20-30 timer, mens den for kokain er meget kortere.

5) *Redegøre for anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer:* Anvendes som narkotikum.

Kokain anvendes som analgetika, men i stadig aftagende omfang. Toksiske virkninger forekommer ofte hos misbrugere, og giver arythmi og kardiell eller cerebral thrombose. Og selvfølgelig nedbrydes hjernen, specielt hos fostre, hvis mor indtager Kokain.

Amfetamin blev tidligere anvendt til f.eks. eksamensperioder, og har en vægtnedsættende effekt, der måske kan bruges til at behandle overvægt. Det anvendes også til DAMP-børn og hyperaktive børn. Amfetaminbrug kan give arytmier, hypertension, tremor, insomnia og "amfetamin psykose", der ligner schizofreni. Behandles med aktivt kul & ventrikeltømning, sedering (diazepam), ellers sympatologisk. MAO-hæmmere, reserpin og 6-hydroxy-dopamin.

6) *Beskrive symptomer ved forgiftning og behandling:* Se ovenstående.

"Blandede"

(EFEDRIN)

Efedrin virker både ved at hæmme noradrenalin-frigørelse og som uafhængig CNS-stimulator – bare svagere end f.eks. Amfetamin. Effekterne ligner amfetamins, men svagere.

### 3.60 Adrenergt blokerende stoffer, og stoffer der interfererer med noradrenalin syntese/binding/frigørelse

#### $\alpha$ - og $\beta$ -receptorblokerende stoffer

Type	$\alpha$ -receptor-blokerende		$\beta$ -receptor-blokerende		Både og
Præparat	Fentolamin	Prazosin	Metoprolol	Propranolol Pindolol Timolol	Labetalol
Receptor	$\alpha_1 + \alpha_2$	$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_1 + \beta_2$	Alle

#### Stoffer der interfererer med noradrenalin syntese/binding/frigørelse

(METHYLDOPA, RESERPIN, GUANETIDIN)

1) *Redegøre for angrebspunkter og virkningsmekanismer:*

Methyldopa optages af nervetermini og metaboliseres til det "falske" signalstof  $\alpha$ -methylnoradrenalin. Dette stof deamineres ikke af MAO og ophobes i vesiklerne, hvor det fortrænger noradrenalin. Stoffet frigives, og påvirker på  $\alpha_1$ - (mindre) og  $\alpha_2$ -receptorer (mere).

Reserpin blokerer bindingen og transporten af noradrenalin ind i synaptiske vesikler. Noradrenalin ophobes derfor og nedbrydes af MAO, hvorved den sympatiske transmission falder. Stoffet blev engang brugt som antihypertensivt middel, men bruges nu kun eksperimentelt.

Guanetidin akkumuleres i vesikler og forhindrer exocytose, samtidig med at det fortrænger noradrenalin.

2) *Redegøre for virkningerne på hjerte, kredsløb og øje og angive, hvilke stoffer der har CNS-virkninger:*

Methyldopa, Reserpin, Guanetidin: Virkningen på  $\alpha_1$ -receptorer giver mindre vasokonstriktion. Virkningen på  $\alpha_2$ -receptorer giver øget autoinhibitorisk effekt og dermed nedsættes noradrenalinfrigørelsen. Den samlede effekt er at sænke blodtrykket.

3) *Redegøre for anvendelse, bivirkninger, konsekvenser af pludselig seponering og kontraindikationer:*

Methyldopa giver bivirkninger i form af søvnighed og sedation, hæmolytiske reaktioner og levertoksicitet, så det bruges i dag kun ved graviditets-relateret hypertension.

Reserpin giver centrale bivirkninger i form af søvnighed og depression, og bruges derfor kun eksperimentelt i dag.

Guanetidin: På grund af de alvorlige bivirkninger (tab af sympatiske reflekser: diarré, tilstoppet næse, ejakulations-blok), anvendes stoffet ikke klinisk i dag.

### 3.70 Dopaminerge og antidopaminerge stoffer

#### Dopaminerge stoffer

(LEVODOPA, DOPAMIN, BROMOCRIPTIN) - se tillige 7.40 og 12.62

#### Dopaminantagonister

(KLORPROMAZIN, HALOPERIDOL)

1) *Angive dopamin-følsomme receptors lokalisation og mulige fysiologiske rolle:* Der er færre dopamin- end noradrenalin-receptorer i hjernen, og de fleste af dem er lokaliseret i *corpus striatum*, det *limbiske system* og *hypothalamus*. Dopamin-syntesen følger samme system som noradrenalin-syntesen, men de pågældende celler mangler enzymet *dopamin b-hydroxylase*, og kan

ikke danne noradrenalin. Der findes fem typer dopamin-receptorer, D<sub>1</sub> til D<sub>5</sub>. Alle er G-proteinkoblede TM receptorer, der aktiverer adenylat cyclase etc. Den fysiologiske rolle inddeles i tre:

- Motorisk kontrol (nigrostratiale system): Parkinson's syge! Mange antipsykotika, der inhiberer D<sub>2</sub>-receptoren, giver også motoriske forstyrrelser.
- Følelser og opførsel (mesolimbiske og mesocortikale system): Skizofreni hos mennesker (mener man) er relateret til hypersekretion af dopamin. Dopamin er også kædet til generel psykologisk og social opførsel.
- Endokrin kontrol (tuberohypophyseale system): Dopamin har en inhibitorisk effekt på sekretionen af prolactin.
- Opkastning: Chemoreceptor-området i hjernen indeholder en del D<sub>2</sub>-receptorer. Dopamin-agonister giver kvalme og opkastninger, mens antagonist modvirker denne effekt.

2) *Angive den terapeutiske anvendelse af dopamin:*

Både Levodopa, Dopamin og Bromocriptin anvendes til behandling for Parkinson's syge.

De antidopaminerge stoffer anvendes som antipsykotika.

## 4. Hjerte, kredsløb og nyre

### 4.10 Antihypertensiva

SE TABEL SIDE 294 I RANG, DALE & RITTER!!!

#### Sympatikus-hæmmende stoffer

(METHYLDOPA, CLONIDIN, MOXONIDIN, RESERPIN, GUANETIDIN)

Se iøvrigt side 25.

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Forhindrer frigørelse af adrenerge transmittorer i CNS. Nedsat sympatikus → nedsat arteriel tonus → BT↓.
- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Bradycardi, hypotension, respirationsdepression, sedation, depression, kognitive forstyrrelser, orthostatisk hypotension, diarré, levertoxicitet, impotens, væskeretention.
- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* Her sænkes den perifere modstand, hvilket giver blodtryksfald. Anvendes især til behandling af gravide.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Ingen.

#### β-receptorblokkere

(PROPANOLOL, METOPROPOL)

Se iøvrigt side 22.

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Disse stoffer er kompetitive antagonistter til β-receptorer i hjertet, hvilket giver nedsat kontraktilitet og nedsat puls. Enkelte β-blokkere har *egenstimulerende effekt*, hvilket betyder at de stimulerer β-receptoren i begrænset omfang. Metoprolol er selektiv β<sub>1</sub>-blokker, mens propranolol er uspecifik β-blokker.
- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Søvnforstyrrelser, ledningsforstyrrelser, bradycardi, COLD.

- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* Denne behandling giver fald i det kardielle minutvolumen.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Indre uro, tachycardi, svedeture kan forekomme indtil tre uger efter pludselig seponering.

### α-receptorblokkere

(PRAZOSIN, FENOZYBENZAMIN, FENTOLAMIN)

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Antagonistisk effekt på postsynaptiske α-receptorer giver perifer vasodilation og nedsat TPR. Prazosin er selektiv α<sub>1</sub>-blokker.
- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Orthostatisk hypotension, ødemdannelse, svimmelhed, tachycardi, hovedpine, træthed, spincter-betinget urininkontinens. Evt. sinustachycardi.
- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* Giver blodtryksfald via fald i TPR.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Ingen.

### α- og β-receptorblokkere

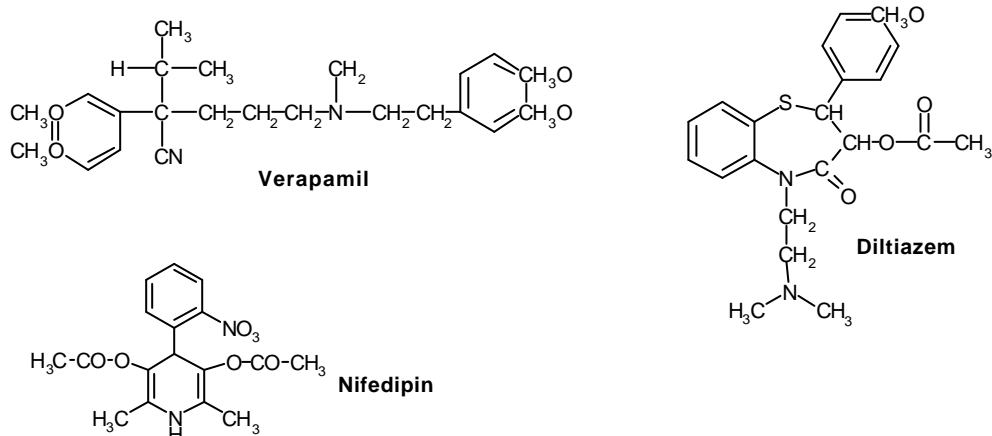
(LABETALOL)

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Har dilaterende effekt på både arterioler og venoler; effekten skyldes kompetitiv receptorblokkade på både α<sub>1</sub>-, β<sub>1</sub>- og β<sub>2</sub>-receptorer.
- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Orthostatisk hypotension, bronchokonstriktion.
- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* Anvendes især til behandling af hypertension hos gravide.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Ingen.

### Calciumantagonister

(VERAPAMIL (phenylakylaminer), NIFEDIPIN (dihydropyridiner), DILTIAZEM (benzodiazepiner))

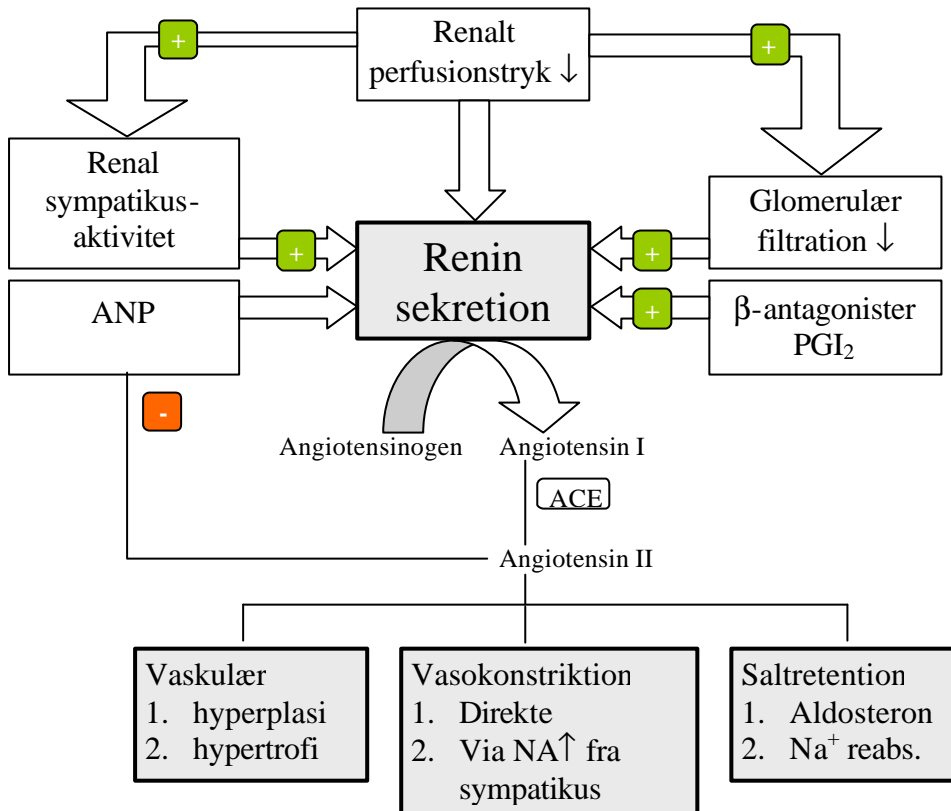
Se iverigt side 280.



Figur 10 - Calciumantagonister

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Disse stoffer binder alle til  $\alpha_1$ -subunit på  $Ca^{2+}$ -kanalerne (omend hver sit sted). De udøver en allosterisk inhibition af calcium-transporten gennem poren. (Nogle dihydropyridiner (e.g. Bay K 8644) binder til samme site som de øvrige, men *enhancer*  $Ca^{2+}$ 's effekt.) Calcium-antagonister giver vasodilation af perifere modstandskar samt af coronararterier. De nedsætter desuden AV-ledningen, hvilket har en anti-arytmisk effekt.

Mere udførlig forklaring (næppe pensum): Calcium-kanaler skifter tilfældigt, og temmeligt



Figur 11 - RAS

langsomt, mellem tre stadier. I *mode 0* åbner de slet ikke når membranen depolariseres, i *mode 1* åbner de kortvarigt og kun med en lille sandsynlighed. I *mode 2* er sandsynligheden for at de åbner stor, og de forbliver længe åbne.  $Ca^{2+}$ -antagonister binder selektivt til kanaler i *mode 0* og favoriserer derfor denne state.

- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Hovedpine, konstipation, deklive ødemer. Specielt med Verapamil og Diltiazem er der en vis risiko for hjertestop.
- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* De modvirker hypertension ved at sænke TPR i modstandskarrene.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Ingen

### Hæmmere af RAS

(CAPTOPRIL, LOSARTAN)

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Captopril er ACE-inhiberende og binder til enzymet på dets aktive site, der hvor Ang I kløves til Ang II. Det medfører nedsat renin sekretion og derpå følgende fald i vasokonstriktionen. Effekten er meget svag hos personer med normalt tryk.

Losartan er en *Angiotensin II subtype I receptor antagonist* (AT1 antagonist). Anvendes hos personer der finder ACEI's bivirkninger (spec. "tør hoste") uacceptabelt. Produktet er ret nyt og dets terapeutiske effekt er ikke fuldt kendt.

- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Udslæt, smagsforstyrrelser, neutropeni og proteinuri. "Tør hoste".
- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* Modvirker hypertension via inhibition af RAS.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Ingen.

### Andre vasodilatorer

(HYDRALAZIN, NATRIUMNITROPRUSSID, DIAZOXID, PINACIDIL, INDAPAMID)

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Hydrolazins virkningsmekanisme er ukendt, men stoffet giver vasodilation i de perifere arterier og arterioler, samt refleks tachycardi og øget kardielt output. Virker tilsyneladende på IP<sub>3</sub>-medieret calciumfrigørelse fra SR. Nitroprussid nedbrydes spontant til NO under fysiologiske forhold. Diazoxid og Pinacidil virker ved at aktivere K<sup>+</sup>-kanaler. Indapamid er et diuretika, der i sub-diuretiske doser har blodtryksænkende effekt – virker på de distale tubuli.
- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Specielt en immunsygdom der ligner *systemisk lupus erythematosus* har medført at Hydrolazin sjældent anvendes.
- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* Hydrolazin anvendes kun i mangel af bedre.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Ingen.

### Diuretika

(TIAZIDER (klortiazid, bendroflumetiazid etc.), LOOP-DIURETIKA (furosemid, bumetanid))

- 1) *Redegøre for angrebepunkter, virkningsmekanismer og hæmodynamisk virkemåde:* Tiazider hæmmer Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-cotransporteren i distale konvolute tubulus, nedsættende Na<sup>+</sup> reabsorptionen (lavdosis behandling i forb. med hypertension). Loop-diuretika hæmmer Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> transporteren i det tykke ascenderende ben. Udskillelsen af Na<sup>+</sup> og K<sup>+</sup> øges, hvorved diuresen øges. Har stejl dosis-responskurve med høj maksimal effekt. Har desuden vasodilaterende effekt.
- 2) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Tiazider: Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hyperglykæmi (obs. diabetes), hypovolæmi, hypotension. Der er ingen virkning ved svær nyreinsufficiens. Bør ikke anvendes ved allergi ovf. tiazider eller ved svær leverinsufficiens. Loop-diuretika: Hypokaliæmi, metabolisk alkalose, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hypovolæmi, hypotension. Må ikke anvendes ved hepatisk encephalopati eller svær leverinsufficiens.
- 3) *Angive principperne for medikamentel behandling af hypertension, herunder essentiel hypertension, hypertensiv krise og hypertension hos gravide:* Den anti-hypertensive effekt skyldes en øget udskillelse af væske fra blodet, hvorved blodtrykket falder. Som nævnt har Loop-diuretika også en decideret vasodilatorisk effekt.
- 4) *Beskrive eventuelle symptomer ved seponering:* Ingen.

## **4.20 Midler mod angina pectoris**

### Nitrater

(NITROGLYCERIN, ISOSORBIDDINITRAT)

### β-receptorblokkere

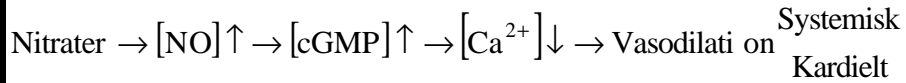
(PROPANOLOL, METOPROLOL) – se iøvrigt side 26, hvor disse stoffer er gennemgået.

## Calcium-antagonister

(VERAPAMIL, NIFEDIPIN, DILTIAZEM) – se iøvrigt side 27, hvor disse stoffer er gennemgået.

1) *Redegøre for mekanismerne for den terapeutiske effekt ved anstrengelsesudløst angina pectoris:*

### Nitrater



Nitroglycerins virkning indtræder efter 1-3 minutter, er maksimal efter ca. 5 minutter og svinder over en halv time.

Isosorbiddinitrat virker i op til 24 timer.

β-receptorblokkere virker ved at reducere hjertets iltbehov, men har *ingen effekt på coronararterierne*. De har en negativ inotrop og kronotrop effekt.

Calcium-antagonister nedsætter AV-ledningen og "sløver" dermed hjertets funktion (også arytmiisk virkning).

2) *Redegøre for administrationsmetode og anvendelse ved anstrengelsesudløst angina pectoris:*

### Nitrater

Nitroglycerin gives sublingualt eller via mundspray. Den anvendes ved det akutte angina.

Isosorbiddinitrats forlængede virkning gør at det kan anvendes forebyggende. Gives peroralt; biotilgængelighed 30%.

β-receptorblokkere anvendes profylaktisk.

Calcium-antagonister anvendes profylaktisk og gives p.o.

3) *Beskrive bivirkningerne ved den terapeutiske anvendelse:*

Nitrater kan give varmekøleligheder, pulserende hovedpine og hypotension. Evt. øgning af det intraokulære tryk. Kan desuden modvirke heparins antikoagulerende effekt.

β-receptorblokkere kan give søvnforstyrrelser, depression, vægtøgning, Bronkospasmer ved COLD. AV- blok og orthostatisk hypotension.

Calcium-antagonister kan give hovedpine, konstipation, deklive ødemer. Specielt med Verapamil og Diltiazem er der en vis risiko for hjertestop.

## **4.30 Behandling af kronisk (kongestiv) hjerteinsufficiens**

### Diuretika

(THIAZIDER, LOOP-DIURETIKA, K-BESPARENDE DIURETIKA) – se iøvrigt side 29.

1) *Redegøre for virkningsmekanismer, symptomatiske virkninger og anvendelse ved kronisk hjerteinsufficiens, og angiv eventuelle effekter på mortaliteten:* Tiazider hæmmer  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -cotransporteren i distale konvolute tubulus, nedsættende  $\text{Na}^+$  reabsorptionen (lavdosis behandling i forb. med hypertension). Loop-diuretika hæmmer  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  transporteren i det tykke ascenderende ben. Udskillelsen af  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  øges, hvorved diuresen øges. Har stejl dosis-responskurve med høj maksimal effekt. Har desuden vasodilaterende effekt. K<sup>+</sup>-besparende diuretika (Amilorid, Spironolakton) hæmmer den passive diffusion af natrium fra lumen til tubulusceller.

Alle tre diuretika anvendes ved generaliserede og deklive ødemer, udløst af hjerteinsufficiens. De sænker det arterielle blodtryk, hvorved belastningen på hjertet mindskes.

## Vasodilatorer

(ACE-HÆMMERE, LOSARTAN, NITRATER, HYDRALAZIN)

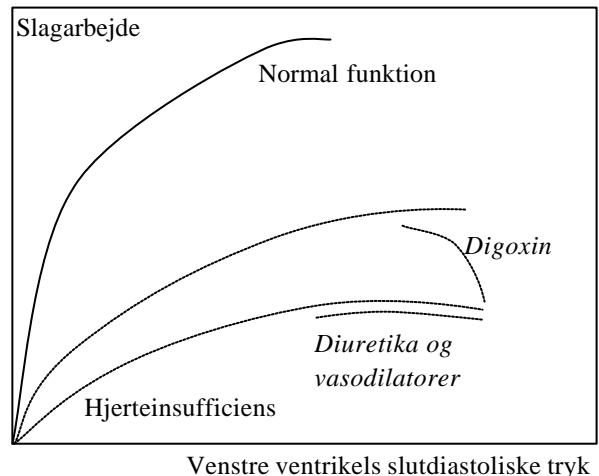
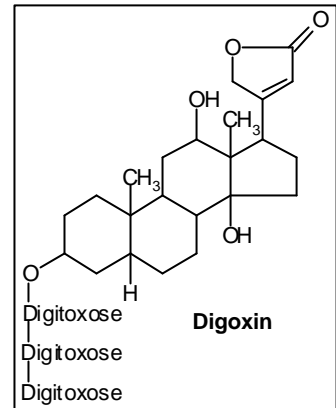
- 1) Redegøre for virkningsmekanismer, symptomatiske virkninger og anvendelse ved kronisk hjerteinsufficiens, og angiv eventuelle effekter på mortaliteten: Se side 27-29! ACE-hæmmere kan dog reducere mortaliteten mere end de øvrige stoffer.

## Hjerteglycosider

(DIGOXIN)

- 1) Redegøre for virkningsmekanismer, symptomatiske virkninger og anvendelse ved kronisk hjerteinsufficiens, og angiv eventuelle effekter på mortaliteten: Effekter på hjertet:

- Forøgelse af hjertets kontraktilitet (positiv inotrop effekt). Digoxin binder til  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasen og hæmmer udpumpning af  $\text{Na}^+$  fra cellen, hvilket også giver øgning af  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{intracellulært}}$ . Dette giver øget  $\text{Ca}^{2+}$ -frigørelse ved aktionspotentiale = øget kontraktilitet.
  - Hæmning af hjertets AV-overledning (negativ dromotrop effekt) pga. forlængelse af refraktærperioden samt sænkning af ledningshastigheden. Dette sker via en central påvirkning af vagusnerven. Når refraktærperioden øges, er der mere tid til ventrikelfyldning. Den atrielle dysrytmi er uændret.
  - Sænkning af hjertefrekvensen (negativ kronotrop effekt).
  - Ved større doser ses øget automati og øget excitabilitet i ektopiske pacemakercentre.
- 2) Skitsere ventrikelfunktionskurve for et insufficiant hjerte og angive effekten af ovenstående: Se til højre



**Figur 12 - Digoxins effekter**

### Kun for digoxin:

- Beskrive farmakokinetikken: Biotilgængelighed 60-80%,  $T_{1/2}$  = ca. 40 timer, Ovv. renal elimination.
- Redegøre for virkningen på minutvolumen, hjertefrekvens, fyldningstryk, hjertestørrelse og plasmavolumen ved kongestiv hjerteinsufficiens: Se punkt 1.
- Redegøre for faktorer, der er bestemmende for farmakokinetik og -dynamik: Ekstracellulær kaliumkoncentration har betydning for virkningen: Hvis  $[\text{K}^+]_{\text{ekstracellulært}}$  er lav, er kompetitionen for pladsen på  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasen mindre.
- Redegøre for interaktionen med diuretika og verapamil: Mange diuretika sænker  $[\text{K}^+]$ , og øger derved digoxins virkning. Hypercalciæmi øger også digoxins virkning. Verapamil er en calcium-antagonist, der også øger S-digoxin.
- Angive at det terapeutiske indeks er lavt: Det terapeutiske indeks er lavt.
- Beskrive EKG-ændringerne efter terapeutiske og toksiske doser: Ved behandling ses: Forlænget PQ-interval, afkortet QT-interval og nedsat HR.

- 9) *Angive symptomerne ved overdosering og principperne for behandling heraf:* Accentuering af bivirkningerne. Behandles med aktivt kul, kaliumtilførsel (undt. ved hyperkaliæmi og AV-blok),  $\beta$ -blokkere som antiarytmikum, evt. digitalisantistoffer.
- 10) *Redegøre for principperne for digoxinbehandling ved:*
- Svær, akut hjerteinsufficiens:* Mætningsdosis gives i.v., derefter vedligeholdelsesdosis p.o.
  - Kronisk kongestiv hjerteinsufficiens:* Behandling indledes med mætningsdosis, fordelt på tre doser over det første døgn; herefter vedligeholdelsesdosis. Alt gives p.o.

#### 4.50 Antiarytmika

(LIDOKAIN, DIGOXIN, PROPANOLOL, VERAPAMIL, AMIODARON, ADENOSIN)

Digoxin, se side 31. Propanolol, se side 26. Verapamil, se side 27.

- 1) *Angive virkningerne på hjertets automati, impulsledning, refraktærperiode og kontraktilitet:*

Type	I	II	III	IV
Virkning	Blokerer spændings-afhængige Na <sup>+</sup> -kanaler, hvorved excitabiliteten nedsættes	b-blokkere, der giver nedsat kontraktilitet og nedsat HR	Forlænger refraktærperioden, forhindrer re-entry	Calciumantagonister, der giver [Ca <sup>2+</sup> ] <sup>-</sup> og inhib. af ledning i ødelagt myokardium
Stoffer	Ia: Kinidin Ib: Lidokain Ic: Flekainid	b-blokkere inkl. Sotalol	Amiodaron, Sotalol	Verapamil
Adm.	P.o. – Lidokain dog i.v. pga. stor first-pass	P.o.	P.o., lang eliminationstid	P.o.
Anvendelse	Supraventr. og ventr. ES og tachycardi	Ventrikulære tachyarytmier	Supraventrikulære arytmier	

Adenosin hæmmer depolariseringen af visse celler i AV-knuden, givende et kortvarigt (sekunder) men totalt blok i AV-knuden. Biotilgængelighed 0! Gives hurtigt i.v. T<sub>1/2</sub> ca. 1 sekund! Førstevalgspræparat ved konvertering af supraventrikulær tachycardi.

- Redegøre for administrationsmåde og anvendelse ved supraventrikulære og ventrikulære arytmier:* Se ovenstående skema.
- Redegøre for eliminationen af lidokain:* Betydelig first-pass metabolisme, hvorfor lidokain ikke gives p.o. Effekt ses 1-2 min. efter i.v. indgift, maksimal virkning opnås efter ca. 10 min. T<sub>1/2</sub> er ca. 5-10 minutter pga. redistribution. Ved steady-state er T<sub>1/2</sub> ca. 1½-3 timer. Metaboliseres ovv. hepatisk.
- Beskrive bivirkningerne af lidokain, propanolol og verapamil, samt verapamils interaktion med digoxin:* Lidokain: Konfusion, svimmelhed, talebesvær, eufori. Evt. overledningsforstyrrelser! Propanolol: Søvnforstyrrelser, ledningsforstyrrelser, bradycardi, COLD. Verapamil: Hovedpine, konstipation, deklive ødemer. Endvidere en vi risiko for hjertestop. Verapamil øger S-digoxin, hvorved digoxins virkninger forstærkes!

#### 4.60 Diuretika

SE SIDE 91 I KOMPENDIUM I FARMAKOLOGI!

##### Kulsyreanhydrasehæmmere

(ACETAZOLAMID)

##### Loop-diuretika

(FUROSEMID, BUMETANID)

## Tiazider

(KLORTIAZID, HYDROKLORTIAZID, BENDROFLUMETIAZID, KLORTALIDON, METOLAZON)

## K<sup>+</sup>-besparende diuretika

(AMILORID, SPIRONOLAKTON, KANRENOAT)

- 1) *Redegøre for virkningsmekanismer og angrebepunkter i nefronet,*
- 2) *Angive de akutte virkninger på elektrolyt-, brintion- og vandudskillelsen og*
- 3) *Redegøre for de kroniske virkninger på organismens elektrolyt- og syre-base-status:*

Kulsyreanhydrasehæmmere: I **proximale tubulus** sker en udveksling af bicarbonat med brintioner. Enzymet kulsyreanhydrase håndterer reaktionen  $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ . Hvis enzymet hæmmes, forhindres reabsorptionen af bicarbonat og det vand der følger med. Resultatet er en øget vandudskillelse. Akut betyder det en mild metabolisk acidose. Kronisk kan der opstå hypokaliæmi.

Loop-diuretika: Væsken der kommer fra det **descenderende ben** er hyperosmolært. Det ascenderende ben af Henle's slynge er impermeabelt for vand, og  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  transporteres *ud* fra lumen i udveksling med  $2\text{Cl}^-$ , uden at vandet følger med, hvorved osmolariteten falder, og væsken bliver hypoton. Hæmning af  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  transporteren giver øget vandudskillelse. Akut kan det give kalium-tab og metabolisk alkalose. Kronisk kan ses tab af calcium og magnesium.

Tiazider: Hæmmer  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  cotransportereren i **distale konvolute tubulus**, derved hæmmende reabsorptionen af  $\text{Na}^+$ . Akut kan der opstå et stort kaliumtab, og pga.  $\text{Cl}^-$  sekretionen kan der opstå hypoclorid alkalose; kronisk sker der en øget sekretion af calcium og nedsat sekretion af magnesium.

K<sup>+</sup>-besparende diuretika: Hæmmer den passive diffusion af natrium fra lumen til tubuluscellerne i **distale tubuli og samlerørene** (denne effekt modvirkes af aldosteron). Akut kan der opstå hyperkaliæmi og evt. metabolisk acidose.

Spirolakton virker ved at binde til aldosteron-receptorer i **distale tubuli**, hvorved transskription og translation af de nødvendige proteiner ikke kan finde sted.

Amilorid virker i **samlerørene** ved at inhibere natrium-reabsorption og kalium-sekretion.

- 4) *Redegøre for virkningerne af tiazider og loop-diuretika på nyrenes koncentrerings- og fortyndingsevne:* Det er netop nyrenes koncentrerings-evne der nedsættes ved brug af disse diuretika.
- 5) *Angive en metode til vurdering af diuretikas maksimalvirkning, samt omtrentlige virkningsvarighed for tiazider, loop-diuretika og K<sup>+</sup>-besparende diuretika:* Ikke fundet!
- 6) *Beskrive farmakokinetikken og angive en omtrentlige virkningsvarighed for tiazider, loop-diuretika og K<sup>+</sup>-besparende diuretika:*

Klortiazid har en biotilgængelighed på 50-70%, og en  $T_{1/2}$  på 10-15 timer (Bendroflumethiazid: biotilgængelighed 100%,  $T_{1/2}$  4 timer).

Furosemid: Biotilgængelighed 65%,  $T_{1/2}$  1-2 timer, udskilles (delvis renalt metaboliseret) i urinen.

Bumetanid: Biotilgængelighed 90%,  $T_{1/2}$  1-2 timer, 80% elimineres renalt, heraf 50% uomdannet, 20% udskilles i fæces.

Amilorid: Lav biotilgængelighed.  $T_{1/2}$  ca. 9½ timer. Udskilles ovv. renalt. Spirolakton: Høj biotilgængelighed, men det tager dage før effekten opnås. Skal først metaboliseres i lever til den aktive agent (kanrenoat).  $T_{1/2}$  ca. 19 timer.

- 7) *Angive de vigtigste bivirkninger og kontraindikationer:* Bivirkninger: Elektrolyt-forstyrrelser, syre-base-forstyrrelser. Hovedpine og træthed. Fotosensibilisering ses ved tiazider. Kontraindikationer:

Kulsyreanhydrasehæmmere: Hyperkloræmisk acidose, nyre- og leverinsufficiens.

Tiazider: Allergi, leverinsufficiens.

Loop-diuretika: Hepatisk encephalopati, svær leverinsufficiens.

Kalium-besparende: Hyperkaliæmi.

- 8) *Redegøre for interaktioner med digoxin, lithium, NSAID og aminoglykosider: Loop-diuretika's virkning hæmmes af NSAID, og øger virkningen af ACE-hæmmere. Endvidere øger loop-diuretika S-lithium. Sænker effekten af perorale antibiotika. Tiazider øger digoxins toxicitet pga. hypokaliæmi, og nedsætter den renale lithiumclearance med risiko for forgiftning. Sænker effekten af perorale antibiotika. Spironolakton kan øge S-digoxin.*
- 9) *Redegøre for stofvalg og administrationsmåde ved*
- a. *generelle ødemer: hmm*
  - b. *lungeødem: hmm*
  - c. *hypertension: hmm*
  - d. *forgiftninger: hmm*
  - e. *diabetes insipidus: hmm*
  - f. *nedsat nyrefunktion: hmm*

#### **4.70 Stoffer med virkning på vandudskillelsen**

Antidiuretika (til behandling af diabetes insipidus)

(DESMOPRESSIN, TIAZIDER (!), CARBAMAZEPIN, KLOORPROPAMID, KLOFIBRAT) – Desmopressin, se også side 61.

- 1) *Definere antidiuretisk effekt: At mindske udskillelsen af vand via nyrerne. Hensigten er 1) at sænke blodets osmolaritet, 2) at øge det cirkulerende blodvolumen. Angiotensin øger ADH-frigørelsen<sup>1</sup>. ADH stimulerer syntesen af vandporer i den luminal membran, hvorved vandresorptionen faciliteres.*
- 2) *Redegøre for den antidiuretiske virkningsmekanisme ved diabetes insipidus samt angive hvilke stoffer, der er effektive ved central og renal diabetes insipidus: Carbamazepin øger ADH's effekt. Desmopressin har længere virkningstid og 12 × vasopressins diuretiske effekt, men kun 0,4 × vasopressins vasokonstriktoriske effekt, idet det er V<sub>2</sub>-receptor specifikt (Karkontraktion er V<sub>1</sub>-receptor-medieret). Gives som næsespray. Tiazider giver en kompensatorisk forøgelse af den proximale vand/natrium-reabsorption, hvorved polyurien aftager.*

ADH-Antagonister (midler mod ADH-overproduktion)

(LITHIUM, DEMEKLOCYKLIN, VASOPRESSIN-ANTAGONISTER)

- 3) *Angive virkningsmekanismer og indikationsområde: Alle nævnte stoffer inhiberer ADH's virkning, givende øget diurese.*

---

<sup>1</sup> ADH = Vasopressin

## 5. Histamin, serotonin, migræne-, asthma- og hostemidler

### 5.10 Histamin og histaminantagonister

#### Agonister

(HISTAMIN)

#### H<sub>1</sub>-antagonister

(MEPYRAMIN, DIFENHYDRAMIN, TERFENADIN, CYKLIZIN, CYPROHEPTADIN, ASTEMIZOL, PROMETAZIN)

#### H<sub>2</sub>-antagonister

(CIMETIDIN, RANITIDIN) – se tillige side 40

- 1) *Angive histamins lokalisation i organismen:* Findes i hele kroppen, men mest i hud og lunger og specielt i GI. Optræder i mastceller og basofile granulocytter. Findes desuden i histaminerger neuronner i hjernen.
- 2) *Angive histamins lokalisation i mastcellen og beskrive faktorer, der udløser histaminfrigørelse:* I mastcellen optræder histamin i granula, kædet sammen med makroheparin og proteiner. Indholdet af histamin i mastceller er cirka 0,1-0,2 picamol/celle.
- 3) *Redegøre for histamins fysiologiske og patofysiologiske rolle:* Histamin giver kontraktion af glat muskulatur i bronkier og tarme, vasodilation, øget blodgennemstrømning, øget kardielt output og øget syresekretion i ventriklen. Resultatet er at organismen bringes i "forsvarsstilling" overfor et potentielt patogen. Asthma skyldes overfølsomhed overfor et sådant, navnlig pollen.
- 4) *Beskrive histamins virkninger på hjerte-kredsløb, glat muskulatur, hud, nerveender og sekretion, herunder redegøre for opdelingen af histaminerger receptorer i H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-receptorer:* Hjerte-kredsløb: Kardilation ved påvirkning af H<sub>1</sub>-receptorer, og giver øget puls og output via H<sub>2</sub>-receptorer. Ved intrakutan injektion ses rødme og hævelse, med en omgivende hvid randzone. Glat muskulatur i bronchi og GI kontraheres (H<sub>1</sub> receptorer) og kan blive spastisk. Der sker H<sub>2</sub>-medieret syresekretion i ventriklen og kvalme/opkastninger. Uterus kontraheres. Sensoriske nerveender stimuleres. H<sub>3</sub>-receptorer findes præsynaptisk og inhiberer frigørelsen af en del neurotransmittere.  
H<sub>1</sub>-receptorer: Inhiberes af Mepyramin.  
H<sub>2</sub>-receptorer: Inhiberes af Cimetidin.  
H<sub>3</sub>-receptorer: Inhiberes af Thioperamid.
- 5) *Beskrive virkningen af intrakutan histamininjektion:* "Triple response": Hævelse og rødme, samt en hvid randzone. Se iøvrigt punkt 4.
- 6) *Redegøre for H<sub>1</sub>-antagonisters farmakologiske virkningsspektrum:* Kan *ikke* anvendes ved asthma, da dette ovv. medieres via leukotriener o.a. Anvendes ved allergiske reaktioner (hvor asthma kan indgå som sekundær komponent). *Non-sederende antihistaminer* anvendes f.eks. ved høfeber, urticaria og allergisk asthma.
- 7) *Angive H<sub>1</sub>-antagonisters anvendelse ved allergiske lidelser, kløe, kvalme og transportsyge:* Her anvendes de ældre udgaver af antihistaminer, der har en udtalt sedativ effekt pga. deres antimuskarinerge effekt (se side 20).
- 8) *Angive H<sub>1</sub>-antagonisters bivirkninger og forgiftningsbillede samt interaktioner med CNS-depressive stoffer, herunder alkohol og erythromycin:* Ældre antihistaminer har mere eller mindre udtalt sedativ effekt. Astemizol og Terfenadin kan give forlænget QT-interval og evt. ventrikulær tachycardi; Prometazin kan være fotosensibiliserende. Evt. antikolinerge virkninger. Kan desuden give allergi!

Forgiftning giver accentuerede antikolierge virkninger, med bevidsthedsplumring, hallucinationer, angst, uro, tremor, evt. kramper. Synsforstyrrelser, arytmier. Behandling: aktivt kul, symptomatisk behandling, evt. fysostigmin.

- 9) *Redegøre for virkningen af H<sub>2</sub>-antagonister ved ulcussygdommen:* Ved blokering af H<sub>2</sub>-receptorerne på parietalcellernes overflade, hæmmes histamins stimulerende virkning på syresekretionen, der nedsættes med 50-75%.
- 10) *Angive cimetidins vigtigste bivirkninger og interaktioner og sammenlign med ranitidin:* Bivirkninger ses sjældent! Gynækomasti ses ovv. ved Cimetidin, leverpåvirkning, hovedpine, svimmelhed, bradykardi. Cimetidin er desuden inhibitor af CYP-systemet, og hæmmer omsætningen af en række levermetaboliserede lægemidler.

## 5.20 Serotonin, serotoninantagonister og sekalealkaloider

### Agonister

(SEROTONIN, SUMATRIPTAN, BUSPIRON, DEXFENFLURAMIN)

### Antagonister

(CYPROHEPTADIN, ONDANSETRON)

### Sekalealkaloider (Ergot alkaloider)

(METYSERGID, ERGOTAMIN, DIHYDROERGOTAMIN, ERGOMETRIN, METHYLERGOMETRIN, BROMOCRIPTIN, LSD)

- 1) *Angive serotonins lokalisation og virkninger:* (Se side 167 i Rang, Dale & Ritter) 90% findes i enterochromaffine celler i GI systemet, samt lidt i det myenteriske plexus. Det findes i høje koncentrationer i blodplader, der opsamler det via et aktivt transportsystem fra plasma og frigiver det ved clotting. Serotonin er desuden en neurotransmitter i CNS, specielt i regioner i mesencephalon.
- Tractus GI: Øget GI motilitet og kontraktion af dele af tarmen. Den peristaltiske refleks er medieret delvist af serotonin.
  - Glat muskulatur: Serotonin giver kontraktion af glatte muskelceller.
  - Blodkar: I store kar sker der konstriktion (5-HT<sub>2A</sub>), mens mindre kar dilateres (5-HT<sub>1</sub>), delvis pga. NO sekretion, delvis pga. noradrenalin-inhibition.
  - Blodplader: 5-HT<sup>2</sup> giver aggregation via 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer. Blodpladerne frigiver ved aggregation yderligere 5-HT. Hvis karret er intakt, sker der vasodilation, men hvis det er beskadiget, sker der vasokonstriktion.
  - Nerveender: Serotonin stimulerer nociceptive termini (5-HT<sub>3</sub>). Nælder indeholder bla. serotonin. Desuden inhiberes transmission fra adrenerge neuroner.
  - CNS: Serotonin stimulerer nogle neuroner og inhiberer andre, og har også præsynaptisk, inhibitorisk effekt.
- 2) *Angive, at sekalealkaloider er partielle serotoninantagonister, partielle alfa-adrenerge agonister og dopaminagonister:* De stammer fra en svamp der inficerer korn, og der opstår af og til epidemier.
- 3) *Angive sekalealkaloidernes virkninger på CNS, kredsløb og uterus og*
- 4) *Beskrive serotoninantagonisters og ergometrins anvendelse, bivirkninger og kontraindikationer:*

---

<sup>2</sup> 5-HT = 5-hydroxytryptamin = serotonin

Stof	5-HT-receptor (Partiel agonist/ antagonist)	$\alpha$ -adrenoceptor	Dopamin receptor	Uterin kontraktion	Anvendelse	Bivirkninger mm.
Ergotamin	5-HT <sub>1</sub>	Partiel agonist	-	++	Migræne	Emesis Vasokonstr. Undgå ved graviditet.
Dihydroergo- tamin	5-HT <sub>1</sub>	Antagonist	-	+	Migræne	Mindre emesis end ergotamin
Ergometrin	5-HT <sub>1</sub>	Partiel agonist	Svag	+++	Modvirker postpartum blødning	
Bromocriptin	-	Svag antagonist	Partiel agonist	-	Parkinsons Endokrine lidelser	Emesis
Metysergid	5-HT <sub>2</sub>	-	-	-	Carcinoid syndrom Migræne profylakse	Retroperitoneal fibrose Emesis

### 5.40 Migrænemidler

(ERGOTAMIN, DIHYDROERGOTAMIN, METYSERGID, PROPANOLOL, SUMATRIPTAN)

1) *Beskrive ovennævnte stoffers anvendelse ved migræne, herunder*

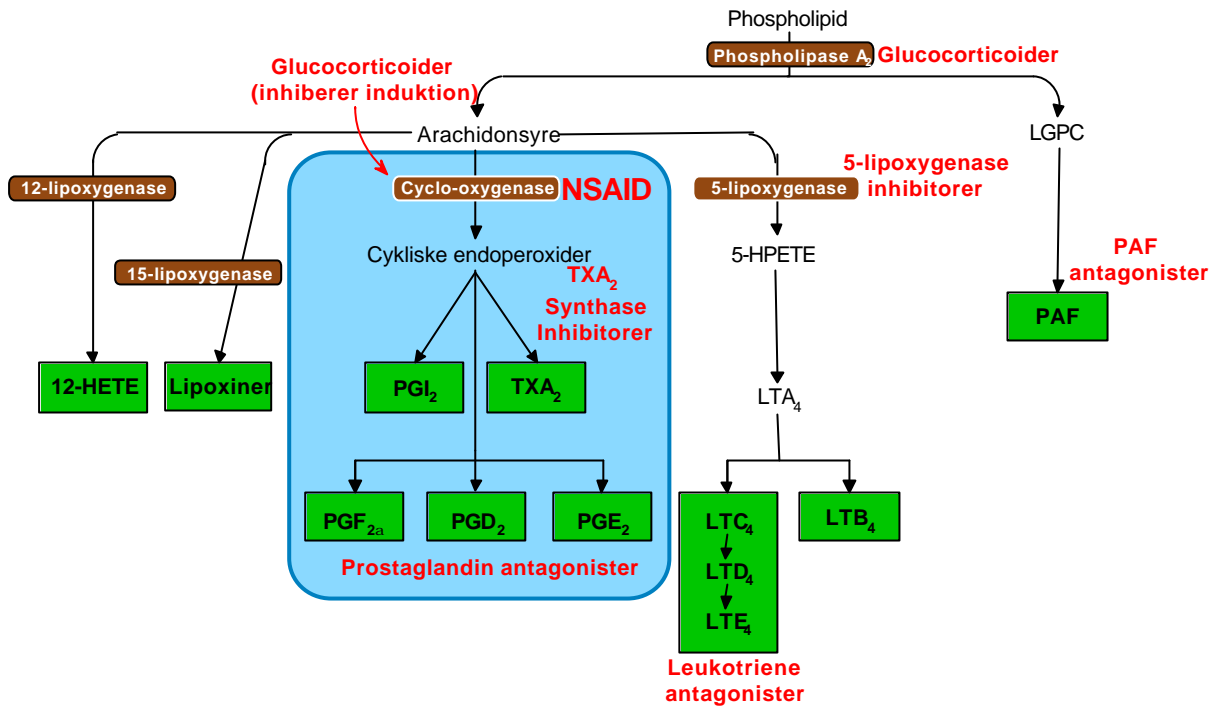
- Profylaktisk behandling:*  $\beta$ -adrenoceptor antagonist (Propranolol og Metoprolol) har en profylaktisk virkning, men mekanismen er uklar. Metysergid, 5-HT<sub>2</sub>-antagonist, er effektivt, men har skumle bivirkninger, bla. nyrepåvirkning. Calcium-antagonister kan også reducere hyppigheden af anfaldene, ved en ukendt mekanisme.
- Anfaldskuperende behandling:* Ergotamin, partiel 5-HT<sub>1D</sub>-agonist, og Sumatriptan gives ved anfald. Sumatriptan er meget effektiv men har kortvarig virkning. Absorption p.o. er lav, gives derfor i.v.

2) *Beskrive bivirkninger og kontraindikationer:* Sumatriptan kan give brystmerter, og er kontraindiceret ved iskæmisk hjertesygdom. Metysergid kan give nyrepåvirkninger og retroperitoneal fibrose. Ergotamin og Metysergid er kontraindiceret ved graviditet.

### 5.50 Eikosanoider

(PROSTAGLANDINER, LEUKOTRIENER MM.) – se side 214-215 i Rang, Dale & Ritter.

1) *Angive hovedtrækkene af eikosanoidernes dannelse ud fra membran-phospholipider*



Figur 13 – Prostaglandiner, Eicosanoider, Leukotriener mv.

- 2) Angive, at eicosanoiderne kan påvirke kar, trombocytter, leukocytter, bronkier, tarm, uterus, ventrikelslimhinde og neurotransmission: Hermed angivet. Eicosanoider skaber inflammatoriske reaktioner i disse væv: vasokonstriktion, trombocyt-aggregation, bronkokonstriktion, konstriktion af den uterine slimhinde, nedsat syreproduktion og smerte.
- 3) Angive nogle lægemidler, der hæmmer, prostaglandinsyntesen og arachidonsyrefrigørelsen: Se skemaet (inhiberende midler er angivet med rødt). Acetylsalisylsyre og andre NSAID'er hæmmer prostaglandinsyntesen, mens glukokortikoider hæmmer arachidonsyrefrigørelsen (NSAID: se side 56)

## 5.60 Asthmamidler

### Adrenerge bronkodilatorer

(TERBUTALIN, SALBUTAMOL, SALMETEROL) – se side 22, hvor effekten af disse stoffer er angivet.

### Andre bronkodilatorer

(TEOFYLLIN (AMINOFYLLIN), IPRATROPIUM)

### Glukokortikoider

(BEKLOMETASON, HYDROCORTISON, PREDNISOLON)

### Andre

(NATRIUMKROMOGLIKAT, MONTELUKAST, ZAFIRLUKAST (LTD<sub>4</sub>-RECEPTOR ANTAGONISTER))

- 1) Redegøre for ovennævnte stoffers virkningsmekanismer ved asthma bronchiale:

Adrenerge bronkodilatorer: Salbutamol og Terbutalin er hurtigt-virkende, med max. effekt indenfor ½ time og varighed på 4-6 timer. Anvendes p.n. Salmeterol tages ×2 daglig og virker profylaktisk i ca. 12 timer.

Andre bronkodilatorer: Teofyllin er et *methylxanthin*, der virker 1) stimulerende på CNS, 2) stimulerende på hjerte-karsystemet (chrono- og inotrop, vasodilation), 3) diuretiske (øget GFR og nedsat reabs.) og 4) bronkodilatorisk. Ipratropium er en muskarinerg antagonist, der giver relaksation i den bronkiale glatte muskulatur via parasympatisk stimulation.

Glukokortikoider: Virker inhiberende på phospholipase A<sub>2</sub>, der spalter arachidonsyre og giver ophav til eicosanoider. Ved inhalation "forsvinder" ca. 80% - de bliver slugt eller går over i det systemiske kredsløb, og first-pass-metabolismen fjerner 80-99% af disse doser. Kun de resterende 20% af dosis er aktivt i lungerne.

Natriumkromogluat: Virker profylaktisk, men man kender ikke virkningsmekanismen. Zafirlukast er kompetitiv antagonist på LTD<sub>4</sub>-receptoren. monty

2) *Redegøre for medikamentel behandling af asthma*: Asthma skal behandles 1) profylaktisk, ved inhalation af aktiv aerosol to gange daglig, samt 2) akut, ved asthmatiske anfald, og 3) ved *status asthmaticus*, der er en livstruende tilstand, der behandles med ilt tilført Salbutamol på maske.

3) *Redegøre for bivirkningerne*:

Adrenerge bronkodilatorer: Se side 22.

Andre bronkodilatorer: Xanthine stoffer kan give anorexi, kvalme og opkastninger, rastløshed, tremor, og i værste tilfælde kardiell arrhythmia. Ipratropium har få og svage bivirkninger, og kan generelt bruges uden problemer.

Glukokortikoider: Kan give trøske (!), stemmeproblemer, adrenal suppression. Bivirkninger er dog sjældne.

4) *Redegøre for Teofyllins interaktioner (Cimetidin, Erythromycin)*: Plasmakoncentrationen af Teofyllin afhænger af effektiviteten af P450 systemet: ved behandling med stoffer som øger P450 aktiviteten (Rifampicin, Phenytoin), falder plasmakoncentrationen, og den stiger ved behandling med stoffer der inhiberer P450 (Orale kontrceptiva, Erythromycin, Calcium-kanal blokkere, Cimetidin).

5) *Redegøre for lægemidler, der kan medføre risiko hos astmapatienter*: Disse omfatter Narkotiske analgetika, Barbiturater, H<sub>1</sub> histamin-receptor antagonister, Antidepressiva og Ethanol. Dette skyldes – i hvert fald til dels – deres respiratorisk depressive virkning.

## 5.70 Hostemidler

### Hostestillende midler (Antitussiva)

(CODEIN, NOSKAPIN)

### Ekspektorantia

(ACETYLCYSTEIN, BROMHEXIN, AMMONIUMKLORID)

1) *Angive mulige virkningsmekanismer*:

Codein virker ved at nedsætte den ciliære aktivitet og sekretionen i bronchiolerne. Påvirker desuden hostecentret i medulla oblongata, ligesom Noskapin.

Acetylcystein menes at virke ved at spalte disulfidbroerne i mukoproteiner, nedsættende viskositeten i spytet. Effektiviteten af disse stoffer er dog tvivlsom!

2) *Angive præparatvalg ved*

a. "Tør" hoste: Her bør Codein eller Noskapin anvendes.

b. Hoste med sejt ekspektorat: Hvis de hostestillende farmaka anvendes her, risikerer man ophobning af slim i luftvejene, hvorved den tilgrundliggende sygdom forværres!

3) *Angive bivirkninger og kontraindikationer:*

Antitussiva: Svimmelhed, kvalme. Kontraindiceres af tør slimproducerende hoste, hoste uden kendt diagnose, asthma.

Ekspektorantia:?

## 6. Mave-tarmkanal

### 6.10 Midler mod ulcussygdomme

#### Antacida

(ALUMINIUMHYDROXID, MAGNESIUMHYDROXID, MAGNESIUMALUMINIUMSILIKAT)

1) *Redegøre for virkningen af antacida ved ulcussygdommen:*

Generelt: Antacida virker ved at binde syren, således at denne ikke kan have peptisk effekt på vævet. Der gives metalsalte, der bliver til metalchlorider når de kommer ned i maveslavslen.

Magnesiumhydroxid: Danner magnesiumchlorid i ventriklen. Magnesiumioner optages dårligt fra tarmene.

Aluminiumhydroxid: danner aluminiumchlorid; chlorid genoptages i tarmene. Stoffet hæver pH til ca. 4, og adsorberer pepsin. Varigheden er flere timer.

2) *Redegøre for bivirkninger og kontraindikationer:* Magnesiumsalte giver diarrhoe, mens aluminiumsalte gives obstipation, hvorfor de gerne må benyttes sammen!

#### H<sub>2</sub>-receptor antagonist – se iverigt side 35

(CIMETIDIN, RANITIDIN)

3) *Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen:* Ved blokering af H<sub>2</sub>-receptorerne på parietalcellernes overflade, hæmmes histamins stimulerende virkning på syresekretionen, der nedsættes med 50-75%. Histamin- og gastrin-stimuleret syresekretion inhiberes, acetylcholin-stimuleret syresekretion formindskes og pepsin-sekretionen falder. Kan helbrede ulcera.

4) *Angive elimination, vigtigste bivirkninger og interaktioner:* Gives p.o. og absorberes godt. Udskilles uændret i urinen. Kan give diarrhoe, svimmelhed, kvalme, muskelsmerter, forbigående udslæt, og sjældent gynækomasti. Nedsætter effekten af P450 systemet, hvorfor der kan ske potentiering af stoffer som Phenytoin, Theophyllin, Carbamazepin, og Tricykliske antidepressiva.

#### Protonpumpehæmmere

(OMEPRAZOL)

5) *Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen:* Stoffet laver en irreversibel inhibition af H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasen. Det har ingen effekt i neutral pH, men da stoffet er svagt basisk, akkumuleres det i canaliculi og binder til protonpumperne. Herved stoppes syresekretionen.

#### Slimhindebeskyttende stoffer

(SUKRALFAT)

6) *Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen:* Dette stof er en kombination af aluminium hydroxid og sulfateret sucrose. Ved fraspaltning af aluminium bliver stoffet stærkt negativt ladet og binder til positivt ladede grupper i mucoproteiner og glycoproteiner. Herved begrænses diffusionen af brintioner og mucus stabiliseres.

7) *Angive, at sukralfat kun er virksomt ved lav pH:* Sukralfat er kun virksomt ved lavt pH.

### Antikolinerge stoffer

(PROPANTELIN, PIRENZEPIN)

- 8) *Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen:* Muskarinerg antagonist, der virker ved at inhibere den acetylcholin-stimulerede syresekretion.

### Prostaglandin analoger

(MISOPROSTOL)

- 9) *Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen:* Prostaglandiner inhiberer syresekretionen, og dette er en analog, der binder til PGE<sub>1</sub>-receptoren.

### Midler mod *Helicobacter pylori*

(KOMBINATIONSBEHANDLING MED BISMUTHSUBCITRAT OG ANTIBIOTIKA)

- 10) *Redegøre for virkningen ved ulcussygdommen:* Mens antibiotika fjerner pestilensen der har fremprovokeret sygdommen, sørger de øvrige midler (her altså Bismuthsubcitrat) for at hæve pH i ventriklen.

## **6.30 Antiemetika og stoffer med regulerende virkning på mave-tarmkanalens motilitet**

(METOKLOPRAMID, CISAPRID) – se også side 378 i Rang, Dale & Ritter

- 1) *Angive angrebepunkter og virkningsmekanismer:* H<sub>1</sub> antagonist er virksomme overfor brækningsfremkaldende stimuli, der *ikke påvirker chemoreceptor zonen direkte*. Dette omfatter transportsyge og direkte påvirkning af svælg og ventrikel (førstnævnte sker ved inhibition i nucleus vestibularis; sidstnævnte sker via inhibition af muskarinerge og H<sub>1</sub> receptorer i nucleus solitarius, hvorfor muskarinerge antagonist også er effektive). Dopamin antagonist virker direkte på chemoreceptor zonen, mens serotonin antagonist virker både på chemoreceptorzonen og på viscerale afferente.

Metoclopramid er en dopamin-antagonist og har inhiberende effekt på chemoreceptorzonen, og har desuden en betydelig stimulerende effekt på motiliteten. Det øger ventriklens tømning og forhindrer oesophageal reflux.

Cisaprid stimulerer ACh-receptorer i plexus myentericus i den øvre del af mave-tarmkanalen, hvorved trykket i de oesophageale sphinctere og øger motiliteten.

- 2) *Angive indikationer og vigtigste bivirkninger:* Anvendes ved reflux og tømningproblemer. Metoclopramid har enkelte sjældne bivirkninger, deriblandt problemer med den motoriske kontrol. Kan også give sløvhed, eller hos nogle uro i kroppen, bla. "twitches" i nakken og ufrivillige, hurtige øjenbevægelser. Cisaprid kan give diarré, abdominale kramper og tachycardi.

## **6.30 Laxantia**

### Irriterende

(BISAKODYL, SENNAGLYKOSIDER)

### Rumopfyldende

(LAKTULOSE, MAGNESIUMOXID, PLANTEFIBRE)

### Blødgørende

(PARAFFINOLIE, NATRIUMDIOKTYL SULFOSUCCINAT, NATRIUMLAURILSULFOACETAT)

- 1) *Redegøre for ovennævnte stoffers virkningsmekanismer:*

**Irriterende:** Senna virker ved at blive spaltet af bakterier, hvorved frigives *anthracene*, der absorberes og har en direkte stimulerende effekt på det myenteriske plexus, hvorved motiliteten øges. Bisakodyl gives s.r. som supp. og giver direkte påvirkning af den rektale mucosa, givende skidning i løbet af 15-30 minutter.

**Rumopfyldende:** Disse stoffer absorberes dårligt (eller slet ikke), og har en osmotisk effekt i tyndtarmen, hvor vandindholdet stiger meget. Når dette når tyktarmen, udspiles denne, givende afføring i løbet af en times tid. Laktulose konverteres i tyktarmen til to sukre der ikke absorberes og, efter fermentering, øger osmolariteten. Det tager et par dage inden der ses en effekt.

**Blødgørende:** Disse stoffer har en "detergent-agtig" effekt på tarmindeholdet, samt en svag irriterende effekt.

- 2) *Angive de vigtigste indikationer, kontraindikationer og bivirkninger:* Stofferne gives ved forstoppelse. Magnesiumsalte bør ikke gives til børn og mennesker med nedsat nyrefunktion. Kan give øget flatulens, kramper, diarré og elektrolytforstyrrelser samt dehydrering.

## 6.40 Obstipantia

### Peristaltikhæmmende midler

(OPIUM, LOPERAMID, DIPHENOXYLAT)

- 1) *Redegøre for virkningsmekanismer og anvendelse:* Alle nævnte stoffer er opiater, de to sidstnævnte er dog modificeret så de ikke kan penetrere blod-hjernebarrieren. Stofferne giver øget tonus og kontraktioner i tarmene, men hæmmer motiliteten. Desuden øges tonus i sphincterne. De anvendes ved diarré.

## 7. Alkohol, antiepileptika, antiparkinsonmidler

### 7.10 Alkohol (ethanol)

- 1) *Redegøre for absorption, fordeling og elimination:* Absorptionen af ethanol er lynhurtig, og der er betydelig first-pass metabolisering, der følger 0'te ordens kinetik (se side 9). Fraktionen af ethanol i blodet, der absorberes, er altså afhængig af koncentrationen i blodet – det er af denne grund, at man bliver hurtigere fuld på tom mave. Eliminationen er ovv. hepatisk (ca. 90%), mens resten undslipper til urin eller udåndingsluft.
- 2) *Redegøre for metaboliseringsforhold og –kinetik, herunder mikrosomal metabolisering:* Hepatisk metabolisering består i successive oxidationer, først til acetaldehyd, og derefter til acetat. 2 mol ethanol kræver ca. 1½ kg NAD<sup>+</sup>!!! Tilgængeligheden af NAD<sup>+</sup> sætter raten af ethanol oxidering til ca. 10 ml/time. Alkohol dehydrogenase og et blandet oxidasesystem (der begge findes i hepar) omdanner ethanol til acetaldehyd, mens 25% af acetaldehyden omdannes til acetat ekstrahepatisk. Acetaldehyd er toksisk, givende rødme, tachycardi, hyperventilation og panikagtig reaktion, men er i sig selv ikke farligt.
- 3) *Redegøre for faktorer, der er bestemmende for forløbet af plasmakoncentrationen:* Absorption (og dermed mavesækkens øvrige indhold), samt eliminationsraten.
- 4) *Beskrive alkohols virkninger på CNS, kredsløb, kulhydrat og –lipidstofskifte:* Dét er sgu fedt! Man bliver glad, hæmningsløs og fri for alverdens bekymringer. Kan kun anbefales!

**CNS:** Ethanol har en depressiv virkning på CNS, der ligner den effekt som ses ved anaestetika. Der ses sløret tale (men sand!), motoriske koordinationsproblemer, øget selvtilid, og eufori (juhu!). Intellectet falder (nonsens) og der ses emotionel accentuering. Koma indtræder ved 300 mg/ml blod, og døden indtræder ved 400-500 mg/ml.

**Kredsløb:** Der indtræder tachycardi og vasodilation, samt nedsat kontraktilitet.

Kulhydrat- og lipidstofskifte: En ophobning af NADH stimulerer TAG-syntesen og reducerer gluconeogenesisen. Et moderat forbrug igennem længere tid øger HDL-indholdet i blodet.

- 5) *Beskrive symptomerne ved den akutte forgiftning, og angive principper for behandling*: Der kan opstå ketoacidose og hypoglykæmi, samt svære CNS-påvirkninger. Behandlingen er symptomatisk.
- 6) *Beskrive symptomerne ved den kroniske forgiftning (alkoholisme), herunder den embryotoksiske effekt, og angive principperne for behandling*: Lipidophobning i lever giver reversibel fedtlever (steatose). Senere indtræder hepatitis, en kronisk inflammation af levervævet, og til sidst levercirrhose, hvor vævet er fibrotisk, givende (udover leverpåvirkningerne) oesophagusvaricer, ascites og hepatisk encephalopati. Mave-tarmkanalen kan være inflammatorisk påvirket, og der indtræder malabsorption og pancreatitis, samt øget risiko for mavesår og –kræft. Kardiomyopati og atherosklerose optræder i hjerte-karsystemet. I CNS opstår neuropati, dementia, evt. Wernicke-Korsakoff's syndrom (pga. thiamin-mangel). Endokrinologisk kan der forekomme testesatrofi og gynækomasti pga. nedsat østrogen-til-testosteronkonvertering.

Alkohol er endvidere skadeligt for fosteret *in utero*. Føtalt alkoholsyndrom: vækstretardering, mikrocephali, maksilhypoplasi, kort øjenspalte samt motorisk og psykisk udviklingshæmning.

- 7) *Angive, at alkohol kan give anledning til udvikling af tolerance, psykisk og fysisk afhængighed*: Afhængighed? Pøh!
- 8) *Angive interaktionen med CNS-depressive farmaka*: Alle disse farmaka forstærker virkningen af alkohol (jubi – dem må vi ha' noget af!!!)
- 9) *Redegøre for Disulfiram og Calciumcarbamids interaktion med alkoholnedbrydningen*: Disulfiram hæmmer enzymet *aldehyd dehydrogenase*, således der sker ophobning af acetaldehyd, der giver ovennævnte ubehagelige effekter. Calciumcarbamid har samme virkningsmekanisme, men kortere virkningstid (12 timer). Anvendes ikke i Danmark.
- 10) *Angive stoffer med antabus-lignende virkninger*: Disulfiram, Calciumcarbamid, og Metronidazol. For ikke at glemme ægte blækhat.
- 11) *Angive virkningsvarigheden af Disulfiram*: 1-2 uger, og Calciumcarbamid: 12 timer.

### 7.30 Antiepileptika

(PHENYTOIN, CARBAMAZEPIN, PHENOBARBITAL, VALPROAT, DIAZEPAM, LAMOTRIGIN, OXCARBAZEPIN)  
– se også side 372 i Rang, Dale & Ritter.

Overordnet virkning af antiepileptika skyldes:

- Accentuering af GABAs aktion
- Inhibition af natriumkanaler

1) *Angive ovenstående stoffers indikationsområder*:

Phenytoin: Alle typer undt. absencer.

Carbamazepin: Alle typer undt. absencer; dog spec. temporallap epilepsi.

Valproat: De fleste typer, spec. absencer.

Phenobarbital: Alle typer undt. absencer.

Diazepam: Alle typer; anvendes i.v. ved *status epilepticus*. Ikke velegnet til langtidsbehandling pga. udtalt sedativ effekt.

2) *Angive ovennævnte stoffers eliminationsforhold, herunder redegøre for konsekvenserne af phenytoins saturable eliminationskinetik ved terapeutiske plasmakoncentrationer*:

Phenytoin: Absorberes godt, 80-90% albuminbundet. Metaboliseres af *mixed function oxidase* systemet i leveren til et glucuronid. Eliminationen har 0'te ordens kinetik, og kan inducere leverens metabolisme af andre stoffer (se side 11). Det terapeutiske interval er ret snævert (40-100 µmol/l). Den specielle kinetik gør at der er stor variation af plasmakoncentrationen ifht. dosis fra individ til individ. Derfor skal plasmakoncentrationen af Phenytoin monitoreres.

Carbamazepin: Absorberes godt,  $T_{1/2}$ =30 timer. Pga. den stærke inducerende effekt halveres  $T_{1/2}$  ved gentagne administrationer.

Valproat: Absorberes godt, udskilles i urinen som et glucuronid.  $T_{1/2}$ =15 timer.

Phenobarbital: Absorberes godt,  $T_{1/2}$ =50-140 timer. Ca. 25% udskilles uændret i urinen. Resten konjugeres og oxideres i det mikrosomale enzymesystem. Virker kraftigt inducerende.

Diazepam: Gives i.v. til behandling af *status epilepticus*.

### 3) Angive ovennævnte stoffers bivirkninger:

Phenytoin: Bivirkninger optræder ved 100µmol/l og bliver alvorlige ved 150 µmol/l. Vertigo, nystagmus, ataxia, hovedpine, men ikke sedation. Siden udtalt konfusion, "intelligenstab", gingiva-hyperplasi, hirsutisme, megaloblastic anæmi, udslæt, fosterdeformitet, spec. ganespalte.

Carbamazepin: Sløvhed, svimmelhed, ataxia, siden svære motoriske og mentale forstyrrelser. vandretention og forsk. GI og kardielle bivirkninger. Ultimativt knoglemarvsdepression og neutropeni.

Valproat: Udtyndning af håret og *krøller (!)* hos 10%. Hepatotoksisk., enkelte tilfælde af hepatitis. Giver neuralrørsdefekter hos fostre.

Phenobarbital: Sedation, kognitive og motoriske påvirkninger, megaloblastisk anæmi, allergiske reaktioner og osteomalaci. Må ikke gives til pt. med porphyri! Evt. coma og respirationstop.

Diazepam: Sedation, afhængighedssyndrom (flere anfald hvis behandling stoppes).

- 4) Angive, at Phenytoin, Carbamazepin og Phenobarbital inducerer det mikrosomale enzymesystem, og redegøre for interaktionen med warfarin og østrogener: Warfarin og østrogener (bla.) nedbrydes af det mikrosomale enzymesystem, hvorved plasmakoncentrationen af disse stoffer falder.
- 5) Redegøre for Phenytoins interaktioner med Cimetidin, Disulfiram og Sulfamethizol: Phenytoins metabolisme hæmmes af disse stoffer, der øger Phenytoins plasmakoncentration.
- 6) Angive, at Carbamazepin har virkning på trigeminus neuralgi: Det har det i hvert fald!
- 7) Angive, at Diazepam benyttes intravenøst og rektalt ved *status epilepticus*: Og fisk elsker mest at svømme hvor vandet er tolv.

## 7.40 Antiparkinsonmidler

### Antikolinerge midler

(BIPERIDEN)

### Dopaminerge stoffer

(LEVODOPA, LEVODOPA + DECARBOXYLASEHÆMMER, AMANTADIN, BROMOCRIPTIN) – se side 25.

### MAO-hæmmere

(SELEGILIN)

- 1) Redegøre i korte træk for parkinson-syndromets patofysiologi, herunder medikamentelt induceret parkinsonisme: I denne sygdom er der underskud af stoffet dopamin i de centrale neuroner i

basalganglierne (dette giver *cholinerg dominans*), og der opstår bradykinesi, rigiditet og hviletremor.

2) *Redegøre for ovennævnte stoffers virkningsmekanismer og anvendelse ved parkinsonisme:*

Anticholinerge stoffer: Der sker en hæmning af de cholinerge receptorer, og dermed af disses excitatoriske effekt.

Dopaminerge stoffer: Levodopa konverteres til dopamin i kroppen og i hjernen, hvorfor der næsten altid gives en decarboxylasehæmmer, der forhindrer omdannelsen, men som ikke kan trænge over blod-hjernebarrieren. Bromocriptin er en D<sub>2</sub>-receptor agonist. Det har længere virkningstid end Levodopa. Amantadins virkningsmekanisme er stadig ukendt, men man gætter på en øget funktion af de resterende dopaminerge neuroner. Effekten er mindre end fra de to andre, men det er bivirkningerne også.

MAO-hæmmere: Inhibition af MAO-B forhindrer nedbrydning af dopamin i neuronerne. Har måske også en neuroprotektiv effekt.

3) *Beskrive bivirkninger, interaktioner og kontraindikationer:*

Antikolinerge stoffer: Mundtørhed, obstipation, synstab, urinretention. Kan blive udtalte og give store problemer for pt. Kan desuden forværre demens-tilstanden. Må ikke anvendes ved prostatahyperplasi, ubehandlet snærvinklet glaukom, epilepsi og konfusionstilstande.

Dopaminerge stoffer: Dyskinesi (ufrivillige bevægelser) udvikles hos de fleste i løbet af to år. Hurtige fluktuationer i virkningen opstår kun ved brug af Levodopa, og kan bla. medføre at pt. pludselig ikke kan bevæge sig. Derudover kan Levodopa give kvalme, anorexi, hypotension samt psykologiske påvirkninger (mareridt, insomnia, skizofreni, konfusion, desorientering etc.). Samtidig behandling med antipsykotika (dopamin-antagonister) kan hæmme effekten af Levodopa.

MAO-hæmmere: Kan give mundtørhed, kvalme, hypotension, svimmelhed, konfusion, arytmier samt leuko- og thrombocytopeni. Flere MAO-hæmmere må ikke bruges samtidigt! Risiko for serotonergt syndrom ved samtidig behandling med serotonergt virkende midler.

## 8. Anæsthesimidler

### 8.10 Alment om anæsthesi

- 1) *Definere anæsthesi: An- = ingen, æsthesia = følelse.*
- 2) *Redegøre for principperne for præmedicinering: ---*

### 8.20 Gasanæsthetika

(KVÆLSTOFFORILTE (N<sub>2</sub>O), HALOTAN, ISOFLURAN, SEVOFLURAN)

- 1) *Redegøre for faktorer, der har betydning for gasanæsthetikas absorption, fordeling og elimination, herunder for forskellen i optagelse og fordeling af gasser med høj (æther: 12) og lav (N<sub>2</sub>O: 0,5) fordelingskoefficient: Se iøvrigt side 520 i Rang, Dale & Ritter.*

Absorptionen sker udelukkende over den alveolære membran. Stofferne er små og uladede og passerer let denne barriere. Jo lavere *blod:gas koefficient* (i.e.: jo lavere blodopløselighed), des hurtigere opnår gassen et bestemt partielt tryk i blodet. Den alveolære ventilation og det kardielle output er begrænsende faktorer.

Fordeling: Afhænger af gassens *fedt:gas koefficient* (og dermed altså af stoffets fedtopløselighed), idet ca. 20% af en voksen mand består af fedt, der har lav blodgennemstrømning. Det betyder at ligevægtsstadiet tager lang tid at opnå (længst tid hos fede folk). Jo hurtigere der opstår et ekvilibrium, des hurtigere opnås stoffets effekt (og des hurtigere ophæves den igen efter administrationens ophør).

Eliminationen af disse stoffer skyldes ovv. udluftning via lungerne, skønt nogen hepatisk metabolisme også forekommer (>30%). Produkterne er imidlertid ofte toksiske (frie radikaler, fluorid, bromid etc.) og kan give levertoksicitet.

2) *Beskrive de 4 anæsthesistadier:*

1. Analgesi: Vågen, men sløv. Smertefølsomhed nedsat.
2. Ophidsethed: Ingen bevidsthed, og der er ingen respons på stimuli, dog udløses nogen refleks af smertefulde stimuli. Andre reflekser (f.eks. hoste) er ofte overdrevne. Pt. kan bevæge sig, tale, kaste op etc., og kan have arrytmisk vejrtrækning.
3. Kirurgisk anæsthesi: Spontane bevægelser ophører, respirationen bliver overfladisk og regelmæssig. Der kan forekomme reflekser i let anæsthesi, ligesom der kan være en vis muskulær tonus.
4. Medullær paralyse: Respiration og vasomotorisk kontrol ophører. Døden indtræder i løbet af få sekunder.

3) *Angive hvorledes man angiver gasanæsthetikas potens (MAC):* MAC = Minimal Alveolar Concentration, der kræves før respons på smertefulde stimuli ophører. Der er kraftig sammenhæng mellem MAC og lipidopløselighed.

4) *Angive at man med N<sub>2</sub>O alene ikke kan opnå fuld anæsthesi:* Lav potens medfører at stoffet ikke kan gives alene for at opnå fuld anæsthesi; det er dog udmærket som analgetikum.

5) *Redegøre for virkningerne på det perifere nervesystem, CNS, hjerte-kredsløb, og respiration:*

Perifere NS: Den synaptiske transmission hæmmes ved 1) Hæmning af transmitterfrigørelse og 2) reduceret postsynaptisk excitabilitet. Barbiturater giver desuden en betydelig forøgelse af inhibitoriske neuroners aktivitet.

CNS: Den mest følsomme region ser ud til at være de sensoriske regioner i nuclei thalamici, og det dybe lag i cortex som disse neuroner projicerer til. Herved afbrydes "vejen som sensoriske inputs tager til bevidstheden". Den amnesi, der ofte ses efter et OP, skyldes antagelig en effekt på hippocampus.

Hjerte og kredsløb: Kontraktiliteten falder, men effekten på det kardielle output varierer, hovedsagelig pga. påvirkninger af det sympatiske ns. (N<sub>2</sub>O giver øget aktivitet i sympaticus, mens Halothan har den modsatte effekt). Der kan desuden opstå arytmier, specielt ventrikulære ekstrasystoler, og specielt ved anvendelse af halogener. Der er en vis risiko for ventrikulær fibrillatio.

Respiration: Alle anæsthetika hæmmer respirationen, og øger P<sub>a,CO<sub>2</sub></sub>. N<sub>2</sub>O har dog en svag effekt på respirationen.

6) *Angive, at anæsthetikas virkningsmekanisme enten går via receptorer eller via fysisk-kemisk påvirkning af membraner:* Hermed angivet. Sidstnævnte kan skyldes a. at de forøger lipidmembranernes volumen (lipid teorien), eller b. at de binder til og interfererer med ligand-afhængige ionkanaler (protein teorien).

7) *Angive gasanæsthetikas bivirkninger:* Død. Desuden amnesi, kvalme, hovedpine, hypotension, arytmier, hepatotoksicitet, hypertermi, irritation af respirationsvejene og enkelte andre.

### 8.30 Midler til intravenøs anæsthesi

(THIOPENTAL, PROPOFOL, FENTANYL, KETAMIN)

1) *Angiv deres anvendelse:* Anvendes først og fremmest til induktion af anæsthesi, men også som eneste anæsthetika til operationer (jo de gør!). Tager kun ca. 20-30 sekunder inden effekten indtræder, hvilket gør dem velegnede til induktion, idet pt. slipper for at synke langsomt ned gennem de tre anæsthesistadier.

- 2) *Redegøre for Thiopentals fordeling, virkningsvarighed og elimination (redistribution):* Efter i.v. administration, indtræder effekten efter ca. 20 sekunder. Grundet stoffets høje lipidopløselighed, passerer det blod-hjerne-barrieren lynhurtigt. Thiopental redistribueres herefter i vævene; dem med størst blodtilførsel nås først, siden fordeles det ud til fedtvæv. Denne redistribution tager ca. 5-10 minutter, i løbet af hvilke blodkoncentrationen falder så meget, at den anæstetiske virkning forsvinder. Så indtræder metaboliseringen, som tager flere timer – dette giver langvarige "tømmermænd".

### 8.40 Lokalanalgetika

(LIDOKAIN, BENZOKAIN, BUPIVAKAIN)

- 1) *Definere lokalanalgetika:* Stoffer der nedsætter eller fjerner smertefornemmelse i et begrænset område.
- 2) *Angive forskellige nervetrådes påvirkelighed og rækkefølgen af funktionsbortfald ved lokalanalgesi:* De smalleste fibre påvirkes hurtigst: A $\delta$ - og C-fibre påvirkes først, og disse er de nociceptive fibre. Herefter følger temperatursans, berøringssans, proprioception og til sidst muskulære nervetråde. Dette skyldes at stofferne først skal penetrere myelinskederne, før de kan påvirke nervetrådene.
- 3) *Redegøre for faktorer, der har betydning for lokalanalgetikas optagelse i perifere nerver:* Som nævnt er myelinskedernes tykkelse af vital betydning. pH har også en vis betydning; falder pH bliver stofferne ioniserede og kan ikke penetrere myelinskederne.
- 4) *Redegøre for lokalanalgetikas virkningsmekanisme:* Efter penetration af myelinskederne når de til nervecellens overflade. Her blokerer de – fysisk – spændingsafhængige Na<sup>+</sup>-kanaler, så der ikke kan produceres aktionspotentialer.
- 5) *Angive virkningsvarighed og eliminationemetode (estere/amider):* Virkningsvarigheden er fra en halv time til et par timer, og amider er generelt mere stabile overfor metabolisering end estere, hvorfor deres virkning holder længere.
- 6) *Angive, at latenstiden for lokalanalgetisk virkning er 3-5 minutter for stoffer med kortvarig virkning og længere for stoffer med langvarig virkning:* Ja.
- 7) *Beskrive bivirkningerne samt den akutte forgiftning og dennes behandling:* Stofferne kan give rastløshed og ophidselse grundet en stimulerende effekt på CNS. Dette kan ende i tremor og endda kramper. Der optræder desuden respirationsdepression, der kan blive livstruende. Endvidere forekommer der myokardiel depression og vasodilation, der giver blodtryksfald. Der kan opstå allergiske reaktioner i form af *dermatitis*. Behandling ved forgiftning er symptomatisk.
- 8) *Redegøre for anvendelsen af vasokonstricterende stoffer som adjuvans til injektionsvæsker:* Man kombinerer ofte lokalanalgetika med Adrenalin eller Noradrenalin, hvorved blodforsyningen i det bedøvede område forsvinder. Herved forhindres udvaskningen af stoffet, og virkningen optimeres.

### 8.50 Neuromuskulært blokerende stoffer

Depolariserende

(SUXAMETON)

Ikke-depolariserende

(TUBOKURARIN, PANCURONIUM, VECURONIUM, ATRACURIUM)

- 1) *Beskrive virkningsmekanismerne:*

Depolariserende: Disse stoffer fungerer som Acetylcholin-receptor-agonister, idet de binder til receptorerne og aktiverer dem, men de nedbrydes meget langsommere end Acetylcholin, hvorfor nye aktionspotentialer ikke kan opstå.

Ikke-depolariserende: Disse stoffer virker som kompetitive inhibitorer for Acetylcholin-receptorer i den neuromuskulære junction. Det er nødvendigt at blokere 70-80% af receptorerne, før der indtræder en muskulært relaxerende virkning. Se også side 19 (Acetylcholinesterasehæmmere - Neostigmin).

2) *Redegøre for stoffernes fordeling og virkningsvarighed:*

Depolariserende: Disse administreres i.v. og når de motoriske endeplader langsomt (i forhold til ACh). Virkningen holder sig i ca. 5 minutter.

Ikke-depolariserende: Stofferne administreres i.v. og når herefter ud til alle muskelvæv, først rammende øjets muskulatur, herefter ansigtets og så videre. Vejtrækningen rammes sidst og genvindes først. Virkningsvarigheden er 20-40 minutter.

3) *Redegøre for stoffernes elimination:*

Depolariserende: Suxameton elimineres i blodet via *plasma cholinesterase* til succinat og cholin. Enzymet er underkastet genetisk variation, hvorfor virkningen varer betydeligt længere hos enkelte procent af befolkningen.

Ikke-depolariserende: Vecuronium metaboliseres ovv. i galden, 20% metaboliseres dog i leveren. Atracurium hydrolyseres spontant i blodet (syntetisk design).

4) *Redegøre for virkninger og bivirkninger:*

Depolariserende: Suxameton kan give bradycardi, kaliumfrigørelse fra muskelceller, givende forhøjet  $[K^+]_{\text{plasma}}$ . Sidsnævnte kan have betydning ved svære traumer og brandsår. Øget intraokulært tryk kan opstå pga. kontraktion af ekstraokulære muskler, der påfører øget tryk på øjeæblet. Endelig kan der opstå malign hyperthermi hos genetisk disponerede personer.

Ikke-depolariserende: Virkningen er hurtigt indsættende, total muskelrelaksation. Tubokuranin virker ganglieblokerende, hvorved der opstår blodtryksfald. Gallamin og Pancuronium kan give tachycardi ved blokering af muskarinerge receptorer i hjertet.

5) *Redegøre for administrationsmetoder og anvendelse:* Administreres i.v. og anvendes hvor man ønsker total muskelrelaksation, f.eks. ved operationer.

6) *Beskrive interaktionen med aminoglykosider:* Aminoglykosider kan forlænge virkningen af begge typer stoffer.

### 8.60 Andre muskelrelaksantia

(DIAZEPAM, BAKLOFEN, DANTROLEN)

1) *Angive anvendelsen:* Baklofen anvendes ved spastiske kramper som følge af CNS-sygdomme, og kan gives p.o. og intratekalt (!). Dantrolen har samme indikationer, men kan kun gives p.o. Diazepam, se side 43.

## 9. Psykofarmaka

### 9.10 Alment om psykofarmaka

1) *Definere og afgænse psykofarmaka og angive en inddeling af disse:*

Hovedgruppe	Vigtigste indikationer
Antipsykotika	Psykosor undt. depressioner
Lavdosispræparater	
Middeldosispræparater	
Højdosispræparater	
Atypiske præparater	

<b>Lithium</b>	(Forebyggelse af) mani og depression
<b>Antidepressiva</b>	Depressioner
Tricykliske	
Selektive serotonin-genoptagelsehæmmere	
Monoaminoxidasehæmmere	
Andre	
<b>Anxiolytika og hypnotika</b>	Angsttilstande og søvnløshed
Benzodiazepiner	
Non-benzodiazepiner	

- 2) Redegøre for begreberne: *sedativ, anxiolytisk, hypnotisk, antidepressiv, antipsykotisk, psykosomimetisk, CNS-stimulerende og CNS-deprimerende virkning (uspecifik sedativ effekt):*

<b>Sedativ</b>	Beroligende, sløvende
<b>Anxiolytisk</b>	Angstdæmpende
<b>Hypnotisk</b>	Søvnfremkaldende
<b>Antipsykotisk</b>	Dæmpende på psykotiske symptomer
<b>Antidepressiv</b>	Dæmpende på depressive symptomer
<b>CNS-stimulerende</b>	Almen stimulation af CNS-funktioner
<b>CNS-deprimerende</b>	Almen inhibition af CNS-funktioner
<b>Psykosomimetisk</b>	Fremkaldende psykotiske symptomer

- 3) Angive virkningen af *tricykliske antidepressiva, SSRI stoffer, monoaminoxidasehæmmere og antipsykotika (neuroleptika) på neuronale synapser:*

Tricykliske antidepressiva: Disse stoffer udviser kompetitiv hæmning af optagelsen af aminer i nervetermini; kompetitionen foregår på bindingsstedet på carrier-proteinet.

SSRI-stoffer: Disse er mere specifikke end TCA idet de kan forhindre optagelsen af serotonin uden at påvirke dopamin-optagelsen.

Monoaminoxidasehæmmere: (Også betegnet MAOI) Disse stoffer fremkalder irreversibel inhibition af MAO-enzymet, hvorved sekretionen af transmitterstoffer falder.

Antipsykotika: Inhiberer dopaminerge receptorer (antageligvis med præference for D<sub>2</sub> og D<sub>1</sub>-receptorer) så de Dopamin-inducerede psykoser modvirkes. Har en alment beroligende effekt.

## 9.20 Antipsykotika (neuroleptika)

SE SIDE 543 I RANG, DALE & RITTER!!!

### Traditionelle antipsykotika

(KLORPROMAZIN, THIORIDAZIN (højdosering), PERFENAZIN (mellemdosis), HALOPERIDOL (lavdosering))

### Nyere antipsykotika

(CLOZAPIN, OLANZAPIN, RISPERIDON)

- 1) Redegøre for *dopaminhypotesen:* Denne hypotese er en antagelse af at antipsykotikas effekt skyldes inhibition af Dopamins virkning (D<sub>2</sub>-receptorer) i de mesolimbiske og mesokortikale baner.
- 2) Redegøre for *antipsykotikas virkninger på receptorer for neurotransmittere:* Alle antipsykotika binder til og blokerer D<sub>2</sub>-receptorer, men der sker også blokering af andre receptorer, D<sub>1</sub>-, navnlig 5-HT<sub>2</sub>-, og D<sub>4</sub>-receptorer.
- 3) Redegøre for *antipsykotikas antipsykotiske, sedative og antiemetiske effekter samt autonome, ekstrapyramidale og endokrine bivirkninger:* Hos forsøgsdyr har stofferne vist sig at hæmme motorisk aktivitet og sociale interaktioner, at modvirke psykologiske funktioner til en vis grad, bla. sænke initiativ, og at medføre sløvhed. Hos mennesket giver det de samme effekter, sænker hallucinationer og aggressive tendenser, og giver også sløvhed, men uden at hæmme de intellektuelle funktioner. Samtidig virker de antiemetiske, igen ved hæmning af dopaminerge neuroner (se side 41).

De ekstrapyramidale bivirkninger skyldes D<sub>2</sub>-antagonisme i *striatum cortikale*. De omfatter 1) Akutte dystonier, der kendetegnes ved involuntær bevægelser og ofte Parkinson-lignende symptomer. De optræder oftest i de første par uger og aftager s.r. med tiden. 2) Forsinkede dystonier opstår efter flere års behandling hos 20-40% af patienterne. Tilstanden er ofte irreversibel og umulig at behandle, og forværres ofte efter ophør af behandlingen. Den kendetegnes ved involuntære bevægelser af ansigt og tunge, men også af krop og lemmer, og ligner iøvrigt bivirkningerne af langvarig Levodopa-behandling af Parkinson-patienter. Desuden forekommer hæmning af D<sub>2</sub>-receptorer i de *tuberohypofyseale baner*, i hvilke der transmitteres inhibitoriske impulser til prolaktin-sekretionen. Ved hæmning frigøres mere prolaktin, givende brystspændinger og laktation – dette kan forekomme både hos mænd og kvinder. Endelig kan stofferne hæmme α-adrenerge receptorer, givende ortostatisk hypotension, og de kan medføre vægtforøgelse, synsforstyrrelser, mundtørhed, sedation, obstipation og urinretention.

- 4) *Redegøre for antipsykotikas anvendelse og kontraindikationer:* Anvendes kurativt ved psykotiske lidelser, samt ved akutte psykoser pga. deres sedative effekt. De er effektive overfor de positive symptomer, men ineffektive overfor de negative symptomer.
- 5) *Redegøre for interaktioner med Alkohol, CNS-depressiva og Levodopa:* Antipsykotika, specielt højdosis, forstærker virkningen af CNS-deprimerende stoffer: analgetika, anxiolytika, hypnotika, alkohol.

### 9.30 Lithium

- 1) *Angive, at Lithium har et lavt terapeutisk index:* Lithium er effektivt ved 0,5-1,0 mmol/l, og er toksisk over 1,5 mmol/l.
- 2) *Angive eliminationsmåde:* Udskilles via urinen, halvdelen af en dosis udskilles i løbet af 12 timer, resten i løbet af 1-2 uger pga. akkumulation i cellerne.
- 3) *Angive anvendelse ved behandling af mani og profylakse ved manio-depressive tilstande:* Ved en akut tilstand er Lithium kun aktivt overfor den maniske fase, mens det på længere sigt modvirker humørsvingninger.
- 4) *Beskrive bivirkninger, kontraindikationer og interaktioner (Tiazider, NSAID):* Stoffet er meget nyretoksisk, og nyrefunktionen skal overvåges nøje. Tremor, kvalme og opkastninger, diarré, struma, evt. med hypothyreoidisme, og vægtøgning. Kontraindiceres af nyre- og hjerteinsufficiens, febertilstande, diæt, dehydrering, generel anæsthesi og polyuri. Interaktioner: Lithiumclearance nedsættes af Tiazider, ACE-hæmmere og NSAIDer.
- 5) *Beskrive den akutte forgiftning og dennes behandling:* Kraftig tremor, bevidsthedssvækkelse, dysartri, hypertoni, usikker gang, evt. kramper, koma, nyresvigt og hjerneskader. Behandling: seponering, elektrolytkorrektion, symptomatisk behandling.

### 9.40 Antidepressiva

#### Antidepressiva der hæmmer serotonin- og noradrenalin-reuptake

(IMIPRAMIN, AMITRIPTYLIN, VENLAFAXIN)

#### Antidepressiva der kun hæmmer serotonin-reuptake (SSRI-hæmmere)

(FLUOXETIN, CITALOPRAM, PAROXETIN, SERTRALIN)

#### Antidepressiva der kun hæmmer noradrenalin-reuptake

(REBOXETIN)

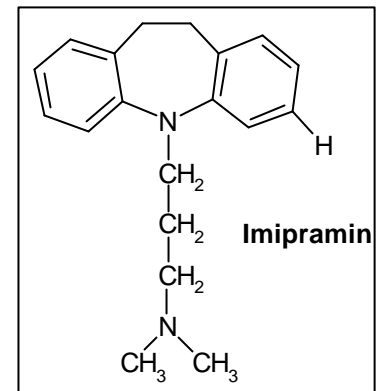
Antidepressiva der er antagonist på specifikke adrenerge og serotonerge receptorer

(MIANSERIN, MIRTAZAPIN, NEFAZODON)

Monoaminoxidasehæmmere (MAOI) - se også side 16.

(ISOCARBOXAZID, MOCLOBEMID)

- 1) *Angive de neurofarmakologiske virkninger af antidepressiva:* Virkningen skyldes en øget neurotransmission, både noradrenerg og serotonerg, gennem at forhindre genoptagelsen af et eller begge stoffer. MAOI hæmmer desuden genoptagelsen af Dopamin.
- 2) *Beskrive anvendelse og redegøre for bivirkninger og kontraindikationer af antidepressiva:* Anvendes for at modvirke en depressiv fase, der består af sænket stemningsleje, reduceret psykomotorik, selvbeprejdelse, søvnforstyrrelser og evt. suicidalfare.



**Tricykliske:** Kan give mundtørhed, nedsat akkomodationsevne, tachycardi, ortostatisk hypotension, urinretention, sedation og konfusion, samt kardiell toksicitet. Kontraindiceres af hjertesygdomme og snærvinklet glaukom.

**SSRI:** Kvalme og opkastninger, evt. hududslæt (Fluoxetin). Ingen kontraindikationer.

- 3) *Beskrive den akutte forgiftning med tricykliske antidepressiva samt behandlingen heraf:* Kan være livstruende ved forgiftning, hvor der ses kraftige anticholinerge symptomer, bevidsthedspåvirkning, svigtende temperaturregulering, kramper, EKG-forandringer, hjerteinsufficiens, tachycardier og ventrikelflimmer. Behandles med aktivt kul og iøvrigt symptomatisk behandling.
- 4) *Redegøre for tricykliske antidepressivas interaktioner med adrenalin og noradrenalin:* Interaktion giver hypertensive reaktioner pga. øget sympatisk aktivitet.
- 5) *Redegøre for MAOIernes interaktion med tyraminholdig føde:* Ost, rødvin, marineret sild etc. kan give voldsom hypertension med ekstrem hovedpine og evt. intrakraniell blødning. Dette skyldes at tyramin metaboliseres i tarmvæggen og leveren af MAO og derfor ikke normalt når særligt høje koncentrationer i blodet.

**9.50 Anxiolytika og hypnotika**

Anxiolytiske benzodiazepiner

(DIAZEPAM, OXAZEPAM, ALPRAZOLAM)

Hypnotiske benzodiazepiner

(NITRAZEPAM, TRIAZOLAM)

Andre hypnotika

(ZOLPIDEM)

- 1) *Redegøre for benzodiazepiners virkning på GABA receptorkomplekset:* Benzodiazepiner har egne receptorer på GABA-receptorkomplekset, hvorved GABA's effekt på ionkanalerne forstærkes. GABA er en inhiberende neurotransmitter, hvorved angst-symptomerne mindskes.
- 2) *Angive de farmakologiske virkninger:* Anxiolytisk, hypnotisk, antikonvulsiv, muskelrelakserende. Zolpidem er søvndyssende, og har mindre antikonvulsiv effekt.
- 3) *Redegøre for anvendelse, bivirkninger, kontraindikationer og interaktioner:*

Anvendelse: Benzodiazepiner anvendes ved angsttilstande; Diazepam anvendes desuden ved epileptiske anfald. Zolpidem anvendes ved søvnløshed.

Bivirkninger: Benzodiazepiner er relativt atoksiske. De kan dog give sløvhed og træthed, koncentrations- og hukommelsesbesvær, hæmmet motorik, muskelsvaghed og evt. paradoksale symptomer (agitation, aggression). Der kan desuden opstå afhængighed. Zoldipem har generelt samme, men mindre bivirkninger end benzodiazepiner.

- 4) *Angiv virkningsvarighed og risiko for akkumulation:*  $T_{1/2}$  for Diazepam er 2-4 dage, mens hovedmetabolitten har en  $T_{1/2}$  på 3 dage, og den er også aktiv. Der er dermed en vis risiko for akkumulering af stofferne, op til 20 dage, og endnu mere hos pt. med leverinsufficiens. Zoldipem har en  $T_{1/2}$  på 2-3 timer.
- 5) *Redegøre for udvikling af tolerance, psykisk og fysisk afhængighed:* Man kender ikke grundlaget for udvikling af tolerance overfor Diazepam, men tolerancen udvikles overfor den angstdæmpende effekt, og *ikke* overfor den sedative effekt. Den fysiske afhængighed består i tremor, nedsat appetit, svimmelhed og kramper efter seponering. Den psykiske afhængighed består i øgede angsttendenser, men udgør ikke noget stort problem.
- 6) *Redegøre for akut og kronisk forgiftning samt behandling heraf:* Benzodiazepiner: Den akutte forgiftning er ikke alvorlig, men giver forlænget søvn, uden respirationsdepression. De kan dog, hvis de tages sammen med alkohol eller andre CNS-depressiva, give alvorlig, endda livstruende respirationsdepression. Der behandles med Flumenazil.

## 10. Analgetika og antireumatika

Opioider	Morfin Petidin Ketogan Metadon Fentanyl Buprenorfin Tramadol Codein	Stærke
	Dextropropoxyfen Acetylsalicylsyre Paracetamol Paracetamol	Svage
NSAID		

### 10.10 Alment om analgetika

- 1) *Definere analgetika:* An- = ingen, *algesi* = smerte.
- 2) *Angive principper for vurdering af analgetisk effekt:* Ved dyreforsøg måles den tid, dyret bliver stående på en varmeplade med hhv. uden analgetika. Ved humane forsøg sammenlignes stoffet med et placebo, og effekten måles via en visuel skala.

### 10.20 Centralt virkende analgetika og opioidantagonister

#### Stærke

(MORFIN, PETIDIN, METADON, BUPRENORFIN, KETOBEMIDON, PENTAZOCIN, FENTANYL)

#### Middelstærke

(TRAMADOL)

Svage

(CODEIN, DEXTROPROPOXYFEN (Propoxyphene))

Antagonister

(NALOXON)

1) *Angive lokaliseringen af opioid-receptorer samt endogene ligander (enkephaliner, b-endorphin, dynorphin):* Receptorerne er af typerne  $\mu$ ,  $\delta$  og  $\kappa$ . De findes udbredt i hjernen og mere lokaliseret i medulla spinalis. De endogene ligander omfatter *enkephaliner*, der fortrinsvis findes i de descendende baner fra mellemhjernen til baghornet, *dynorphiner*, der findes i interneuronerne, og *b-endorphiner*.

2) *Angive eksempler på opioid-agonister, -antagonister og partielle agonister:* Agonister: Codein, Metadon. Antagonister: Naloxon, Naltrexon. Partielle agonister: Nalorfin, Pentazocin

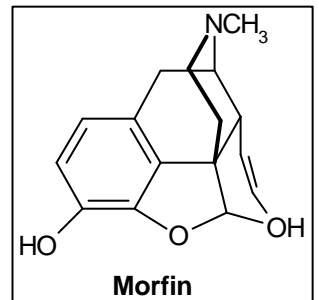
3) *Angive Opiums oprindelse, vigtigste indholdsstoffer og anvendelse:* Opium kommer fra valmuen *Papaver somniferum* og har været anvendt i årtusinder for at opnå eufori, analgesi og søvn. Opium består af mange alkaloider relateret til morfin.

Type	m	d	k
<b>Analgesi</b>			
Supras pinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Perifer	++	-	++
<b>Respirationsdepression</b>	+++	++	-
Pupilkonstriktion	++	-	+
Nedsat GI motilitet	++	++	+
Eufori	+++	-	-
Dysfori	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Fysisk afhængighed	+++	-	+
<b>Endogene peptider</b>			
b-endorfin	+++	+++	+++
Leu-enkephalin	+	+++	-
Met-enkephalin	++	+++	-
Dynorphin	++	+	+++

4) *Beskrive Morfins absorption, fordeling og elimination:* Biotilgængelighed: 20-50%. Absorberes fint via mave-tarmkanalen, og elimineres via hepatisk metabolisering ( $T_{1/2}$  ca. 2½ time). Aktiv metabolit: morfin-6-glucuronid. Ca. 10% udskilles dog renalt.

5) *Beskrive opioiders CNS-virkninger, og*

6) *Redegøre for opioiders virkninger på respiration, kredsløb, pupilforhold, mave-tarmkanal og urogenitalsystem:*



Opioider er anti-noceptive, delvis direkte (bla. via effekt på descendende, inhiberende baner), delvis affektivt (via påvirkning af det limbiske system).

Euforien, en fornemmelse af velbehag og tilfredshed, synes at være relateret til  $\mu$ -receptorer, mens dysforien skyldes påvirkning af  $\kappa$ -receptorerne. Euforien er i sig selv en del af den analgetiske effekt.

Sedation: Skyldes påvirkning af både  $\mu$ - og  $\kappa$ -receptorer.

Respirationsdepression der medfører stigning i Pa,CO<sub>2</sub>, og medieres via  $\mu$ -receptorer. Der sker et fald i sensitiviteten af PCO<sub>2</sub> i respirationscentret. Der sker ikke en samtidig kardiokvaskulær depression. Der sker også bronchokonstriktion.

Kvalme og opkastninger forekommer hos op til 40% af patienter der får opioider. Det skyldes en påvirkning af chemoreceptor-centret i medulla oblongata. Det går dog over ved gentagen administration.

Kredsløbet påvirkes med hypotension og bradycardi, og dette er også en central effekt.

Pupilkonstriktion skyldes påvirkning af  $\mu$ - og  $\kappa$ -receptorer i *nucleus oculomotorius*. "Pinpoint pupils" er diagnostisk for overdosering med morfin. De fleste andre årsager til respirationsdepression og coma giver *pupildilation*.

Mave-tarmkanalen får øget tonus og reduceret motilitet, givende obstipation (morfin er også et middel mod diarré) der kan blive alvorlig. Den forøgede varighed af ventrikeltømningen kan resultere i dårlig absorption af andre stoffer. Trykket i galdevejene kan stige pga. konstriktion af *m*.

*sphincter Oddi* og af galdeblæren selv. Hos patienter med f.eks. galdesten kan dette give en smerteforøgelse. Disse effekter skyldes dels en central effekt, dels en lokal inhibitorisk virkning på det myenteriske plexus, der skyldes øget kalium-konduktans.

Urogenitalsystemet: Der kan opstå kontraktion og evt. spasmer i andre områder med glat muskulatur, f.eks. blære og uterus.

- 7) *Angive indikationer og redegøre for kontraindikationer for opioider*: Indikationer: Stærke smerter, postop. eller maligne, præmedicinering. Anvendes også ved AMI og lungeødem. Kontraindikationer: Respirationsdepression (forværring). Allergi. Forhøjet intrakranielt tryk, leverlidelser og kroniske, benigne smerter.
- 8) *Redegøre for opioiders interaktion med CNS-depressiva og alkohol*: Der sker en forstærkning af opioidernes virkning.
- 9) *Beskrive symptomerne ved akut opioidforgiftning og redegøre for behandlingsprincipperne*: Bevidsthedssvækkelse, evt. coma. Respirationsinsufficiens (bradypnø, apnø), rbdomyolyse med nyrepåvirkninger. Behandling: Naloxon, evt. kunstig ventilation.
- 10) *Beskrive problemer ved kronisk opioidindtagelse*: Der udvikles hurtigt tolerance overfor opioider, og den omfatter de fleste af præparaternes effekter. Der kan desuden opstå både psykisk og fysisk afhængighed; sidstnævnte med abstinenssymptomer. For morfins vedkommende indtræder disse efter 6-10 timer, topper efter 2 dage og varer i ca. ti dage. Symptomerne er næseflåd, tåreflåd, uro, gåsehud, pupildilation, tremor, muskelsmerter, hypertermi og diarré.
- 11) *Redegøre for metadons anvendelse i eufomanibehandlingen*: Metadon har mindre euforiserende effekt end morfin, og har en virkningsvarighed på 6-12 timer (der sker akkumulation ved gentagne doseringer, hvorfor varigheden forøges). Halveringstiden er 24 timer og kan derfor bruges som afvænningsprodukt.
- 12) *Redegøre for morfins anvendelse i madlavningen*: Morfin smager godt og giver et ekstra pift til mange retter. Kan f.eks. anvendes i spaghetti, gryderetter og kager. Kan desuden med fordel bruges som pynt på kødretter, gratiner, lasagne og meget andet. Kradser dejligt i halsen og giver retterne mange sjove farver.
- 13) *Angive forskelle/ligheder mellem Morfin, Petidin, Metadon og Buprenorfin mht. virkningsvarighed, oral/parenteral potensratio (first-pass), påvirkning af respiration og kredsløb samt eufomanirisiko*:

	Morfin	Petidin	Metadon	Buprenorfin
<b>Virkningsvarighed</b>	4-5 timer	2-4 timer	6-12 timer	4-8 timer
<b>Potensratio</b>	Gives p.o.	Mindre potent end morfin	?	Stor first-pass metab. Kan gives subling.
<b>Respiration</b>				Respirationsdepr. ikke reversibelt v. adm. af <u>Naloxon</u>
<b>Kredsløb</b>				Svagere end morfin
<b>Eufomanirisiko</b>	Stor risiko		Akkumulation Lille euforisk effekt	

- 14) *Angive Codeins og Dextropropoxyfens terapeutiske virkninger og vigtigste bivirkninger, herunder eufomanirisiko, samt redegøre for stoffernes kliniske anvendelse*: Codein: Anvendes ved mildere smerter. Kan give obstipation. Ingen risiko for afhængighed. Kan administreres af pt. og anvendes i øvrigt også ved svær hoste. Dextropropoxyfen: Anvendes ved mildere smerter. Kan gives respirationsdepression og evt. kramper. Minder ellers om Codein, men kan give afhængighed.
- 15) *Beskrive symptomer og forløb og redegøre for behandlingen af akut Dextropropoxyfensforgiftning*: Har snævert terapeutisk interval med stor forgiftningsrisiko, spec. i forb. med alkohol. Symptomer: bevidsthedssvækkelse, evt. coma. Respirationsinsufficiens, generaliserede kramper, arytmier, hjerteinsufficiens. Behandling: Aktivt kul, Naloxon i.v., desuden symptomatisk.
- 16) *Redegøre for anvendelsen af Naloxon*: Opioidantagonist. Modvirker respirationsdepression og bevidsthedssvækkelse. Anvendes ved opioidoverdosering, kan give abstinenser!

## 10.40 Medicin og stofafhængighed

(CENTRALT VIRKENDE ANALGETIKA, BARBITURATER, BENZODIAZEPINER, ALKOHOL, KOKAIN, AMFETAMIN, ATROPIN, CANNABIS, INHALANTER)

- 1) *Definere medicinafhængighed (drug tolerance):* Afhængighed er et tilbagevendende, excessivt ønske om at indtage det gældende stof.
- 2) *Definere toleranceudvikling, psykisk og fysisk afhængighed:* Tolerance: At et stofs farmakologiske virkning aftager med tiden. Fysisk afhængighed: At der kan opstå fysiske abstinenssymptomer hvis man ophører stofadministrationen. Psykisk afhængighed: Et stærkt ønske om at opnå den effekt som stoffet giver én, igen.
- 3) *Angive, hvilke af ovenstående stoffer der kan medføre de i punkt 2 anførte tilstande: ???*
- 4) *Beskrive symptomerne ved indtagelse af ovennævnte stoffer:*

Opioider: Verden bliver smertefri og sjov. Tolerance udvikles i løbet af 12-24 timer. Der kan opstå psykisk og fysisk afhængighed. Abstinenser: næse- og tåreflåd, uro, gåsehud, pupildilation, tremor, muskelsmerter, hypertermi, diarré.

Barbiturater: Verden bliver dejlig og afslappet. Hurtig toleranceudvikling. Udtalt fysisk afhængighed. Abstinenssymptomer: primært kramper.

Benzodiazepiner: Verden bliver rar og rolig. Hurtig toleranceudvikling. Psykisk og fysisk afhængighed. Abstinenser: søvnløshed, rastløshed, angst, overfølsomhed overfor sanseindtryk, evt. hypotension, temperatursvingninger og kramper.

Alkohol: Verden bliver et rart sted at være. Fysiske abstinenser: tremor, kvalme, sveddannelse, feber, og sommetider tonisk-kloniske kramper, *delirium tremens*<sup>3</sup>. Der opstår psykisk afhængighed og tolerance.

Kokain: Verden bliver sej. Der udvikles tolerance, psykisk og fysisk afhængighed.

Amfetamin: Verden får nye farver. Der udvikles tolerance og psykisk afhængighed. Der ses ingen abstinenssymptomer.

Atropin: Verden kører for hurtigt!

Cannabis: Verden bliver for *fed!* Kun begrænset tolerance ses, og ovv. hos storbrugere. Der opstår psykisk og fysisk afhængighed. Abstinenser: kvalme, agitation, irritabilitet, konfusion, tachycardi, sveddannelse etc. (ligner ethanol og opiater).

Inhalanter: Ikke fundet.

- 5) *Angive principper for behandling af afhængighed:*

Ønsket effekt	Eksempel
At mindske akutte abstinenser	Metadon mod opioid misbrug Benzodiazepiner ved akutte alkoholabstinenser
Langtids-substitut for stoffet	Metadon mod opioid misbrug Nicotinplaster eller -tyggegummi
Blokering af "belønning"	Naltrxon blokerer effekten af opioider Disulfiram ved alkoholmisbrug
Elimination af "craving"	Antidepressiva Acamprosot ved alkoholmisbrug

## 10.50 Perifert virkende analgetika og antireumatika

Perifert virkende analgetika (non-opioider)

(Acetylsalicylsyre, Paracetamol, Ibuprofen, Naproxen)

<sup>3</sup> Delirium tremens = konfusion, agitation, aggression, hallucinationer.

## Antireumatika (NSAID)

COX-I findes i de fleste væv, inkl. thrombocytter, og er involveret i celledatering og vævshomeostase. COX-II findes i inflammatoriske celler og er med til at producere de prostanoide faktorer. NSAID virker gennem at inhibere disse cyclooxygenaser, specielt COX-II.

(Acetylsalicylsyre, Ibuprofen, Diklofenak, Indometacin, Naproxen, Meloxicam)

## Remissionsinducerende antireumatika

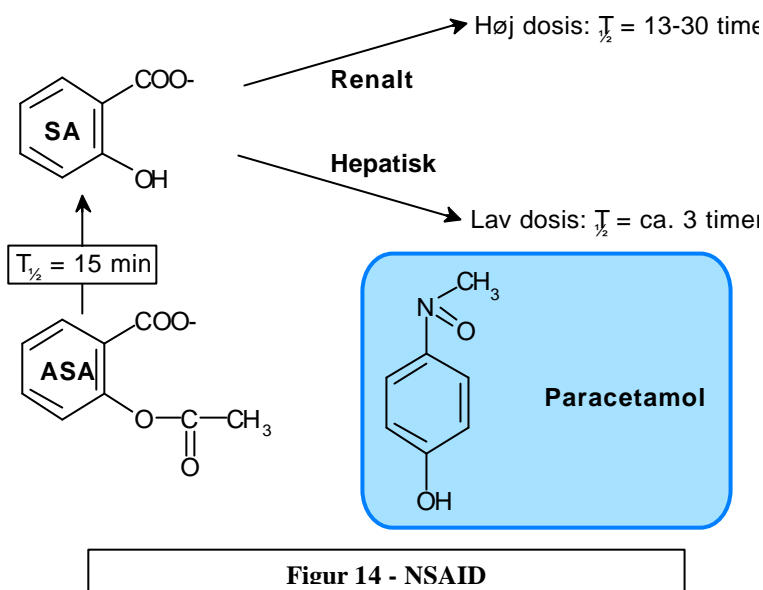
(Penicillamin, Guldsalte, Malariamidler, Metotrexat)

## Glukocorticoider – se iøvrigt side 63

## Midler mod arthritis urica

(Allopurinol, Probenecid, Kolkicin, NSAID)

- 1) *Definere antipyretisk, anti-inflammatorisk, anti-reumatisk og urikosurisk effekt og beskrive principper til vurdering af disse:*  
Antipyretisk: Febernedsættende.  
Anti-reumatisk: Modvirker den inflammatoriske mekanisme i reumatiske lidelser. Anti-inflammatorisk: Modvirker inflammatoriske reaktioner.  
Urikosurisk: Øger udskillelsen af urinsyre gennem direkte påvirkning af nyretubuli.



Figur 14 - NSAID

- 2) *Angive de terapeutiske virkninger af acetylsalicylsyre:* Analgetisk, antipyretisk, anti-inflammatorisk, anti-thrombotisk.
- 3) *Redegøre for acetylsalicylsyres absorption, fordeling og elimination:* Der er en udtalt *ion-trapping* i forbindelse ved ASA (se iøvrigt side 7). Pga. aspirins lave  $pK_a$  vil det forlade mavesækken non-ioniseret, men i fysiologisk miljø (pH ca. 7) vil det blive ioniseret, hvorefter det ikke kan passere tilbage gennem lipidfasen. I plasma vil ASA hydrolyseres til SA, der bindes til plasmaproteiner. I terapeutiske doser vil bindingen være mindre omfattende. Ca. 25% oxideres, noget konjugeres til glucuronid eller sulphat og ca. 25% udskilles uændret med urinen.
- 4) *Angive mulige virkningsmekanismer for acetylsalicylsyres analgetiske og antipyretiske effekt:*  
Antipyretiske effekt: synes at skyldes inhibition af PgE-syntesen i hypothalamus. PgE dannes som respons på pyrogener (bla. IL-1) fra makrofager, som udskilles ved inflammation. PgE ændrer set-point for temperaturreguleringen i hypothalamus. Analgetiske effekt: NSAID hæmmer Pg syntesen i alle inflammatoriske og reaktive påvirkninger. Pg sensitiverer nociceptorer overfor *bradykinin*, hvorved C-fibrenes excitabilitet øges; det er denne sensitivering der hæmmes af NSAID. Virkningen mod hovedpine antages at skyldes Pg anti-vasodilatoriske effekt på blodkar i hjernen.
- 5) *Redegøre for acetylsalicylsyres vigtigste bivirkninger og interaktioner:* M A V E S Å R!!! Dette skyldes NSAID'ernes lave  $pK_a$ -værdi, men også at COX-1 *inhiberer* syresekretion.. Dyspepsi, diarré, kvalme og opkastninger. Der kan komme udslæt og kløe, evt. urticaria. Nyrepåvirkninger omfattende fra reversibel insufficiens til kronisk nephropati men papilnekrose. Der kan også opstå knoglemarvsforstyrrelser, leverinsufficiens (specielt hvis der i forvejen er renal påvirkning), og asthma hos NSAID-sensitive astmatikere. Se iøvrigt side 235 i Rang, Dale & Ritter.

Salicylisme består af tinnitus, vertigo, en følelse af at være fuld, og evt. kvalme og opkastninger.

- 6) *Redegøre for anvendelsen af acetylsalicylsyre (indikationer og kontraindikationer):* Der er en meget bredspekret anvendelse af Aspirin. Det anvendes, ud over til de inflammatoriske lidelser, også ved kardiovaskulære lidelser, som profylakse imod cancer, mod diarré etc. etc. Kontraindikationer: Mavesår, nyreinsufficiens, leverinsufficiens.
- 7) *Angive de terapeutiske virkninger og vigtigste bivirkninger samt redegøre for anvendelsen af Paracetamol:* Paracetamol virker analgetisk og antipyretisk, men mekanismen for den analgetiske effekt er ukendt. Bivirkninger er få og sjældne, men der kan da forekomme udslæt, og der er en hypotetisk risiko for nyretoksicitet ved høje doser. Der kan forekomme *forgiftning* (se senere). Anvendelse: Tandpine, hovedpine, svag effekt ved viscerale- og ledsmerter.
- 8) *Beskrive eliminationen af paracetamol:* P. undergår konjugering med glucuronid eller sulphat, hvorefter metabolitten udskilles renalt.
- 9) *Redegøre for acetylsalicylsyre- og paracetamolforgiftningens symptomatologi, forløb og behandling:* Paracetamol: Ved høje koncentrationer konjugeres P. af P450 til en metabolit, der inaktiveres af glutathion, men ved endnu højere koncentrationer slipper glutathion op, og metabolitten (N-acetyl-p-benzoquinon imin) bindes i stedet til cellulære macromolekyler, ledende til celledød. Nekrose forekommer i nyre- og leverparenchym. Symptomerne er kvalme, opkastninger, mens hepatotoksiciteten først opstår efter 24-48 timer. Behandling består i indgift af aktivt kul. Hvis pt. bliver set hurtigt, kan levertoksiciteten begrænses ved indgift af acetylcystein eller methionin, der øger glutathion formationen. ASA: Her opstår elektrolytforstyrrelser, forøget O<sub>2</sub>-forbrug (ledende til øget tachypnø og hyperventilation, med efterfølgende respiratorisk alkalose), meget høje doser giver respirationsdepression, med en forøgelse af Pa,CO<sub>2</sub>. I forbindelse med den forøgede bicarbonat-udskillelse fra hyperventilationen, fås *inkompenseret respiratorisk acidose*. Desuden opstår *metabolisk acidose* pga. akkumulatio n af pyruvat, lactat og acetoacetat. *Hyperpyrexia* opstår pga. forøget metabolisk rate, og dehydratio opstår som følger af overdreven opkastning. Forstyrrelse af hæmostase kan forekomme, pga øget thrombocyt-aggregation.. Behandles med elektrolyt-justering, termoregulering, væskeindgift, maverensning og aktivt kul. Så forstår man jo, hvorfor det er *dumt* at prøve at begå selvmord med ASA.
- 10) *Fortælle lidt om katte:* Katte er søde, bløde dyr med hulens skarpe kløer. De er hvide, men de kan faktisk lige så nemt være alle andre farver. Bortset fra blå. Og grøn. Og som regel er de kun lidt røde. De elsker mælk og fisk, og kun katte er dumme nok til at indtage begge på én gang. En rigtig kat jager mus, men nogle jager hunde og så er der fire der jager elefanter.
- 11) *Beskrive den mulige virkningsmekanisme for den anti-inflammatoriske effekt af NSAID og cyclooxygenase (COX-I, COX-II):* Se Figur 13, side 38, og læs på side 56.
- 12) *Beskrive anvendelsen, den kliniske effekt, de vigtigste bivirkninger og interaktioner af NSAID:* Anvendes ved alle former for led- og muskelsmerter, smerter i forbindelse med inflammation, samt hoved- og tandpine.
- 13) *Beskrive anvendelsen (indikationer, kontraindikationer, administrationsmåde), den kliniske effekt og de vigtigste bivirkninger af guldsalte og penicillamin:*
- Guldsalte: (Aurothiomalat, Auranofin). Anvendes ved led- og knoglelidelser, som f.eks. gigtlidelser. Ingen kontraindikationer iflg. Rang, Dale & Ritter. Administration: Aurothiomalat gives i.m., mens Auranofin kan gives p.o. Klinisk ses at smerter og hævelser aftager, og det inflammatoriske respons mindskes. Bivirkninger: Udslæt, mundsår, proteinuri, blod dyscrasias. Encephalopati, perifer neuropati og hepatitis kan forekomme.
- Penicillamin: Dannes ved hydrolyse af Penicillin. Anvendes ved gigtlidelser. Kontraindikationer: Ingen ifølge Rang, Dale & Ritter. Administration: Gives p.o. Klinisk effekt: Som Guld. Bivirkninger: Hudlæsioner, smagsforstyrrelser, anorexi, kvalme og opkastninger... disse opstår hos 40%, men forsvinder ofte ved fortsat brug. Hos 20% opstår proteinuri. Derudover udslæt, stomatit, knoglemarvdepression, thrombocytopeni. Må ikke anvendes sammen med Guldpræparater.

- 14) Redegøre for anvendelsen af glucocorticoider ved reumatiske sygdomme: Se Figur 13, side 38, og side 420 i Rang, Dale & Ritter.

Glucocorticoider hæmmer phospholipase A<sub>2</sub>, hvorved syntesen af de inflammatoriske agenter hæmmes. De modvirker både tidlige (calor, dolor, rubor, tumor) og de sene reaktioner i forbindelse med sårheling og inflammation, inklusive autoimmune sygdomme. De forhindrer aktiviteten af alle celler der indgår i et inflammatorisk respons, af fibroblaster og af osteoblaster (osteoklast-aktiviteten øges – cave osteoporosis!)

Virkning af glucocorticoider	
Celler	Effekt
Neutrophile og makrofager	Nedsat aktivitet Nedsat transkription af adhæsionsmolekyler
T-hjælper celler	Nedsat aktivitet Nedsat proliferation
Fibroblaster	Nedsat aktivitet (reduceret helingsproces)
Osteoblaster	Nedsat funktion
Osteoklaster	Øget funktion
Molekyler	Effekt
Prostanoider	Nedsat produktion pga. inhibition af COX-II
Cytokiner og celle-adhæsionsfaktorer	Nedsat produktion pga. inhibition af transkription af relevante gener
Komplement	Nedsat mængde
NO	Nedsat produktion
Histamin	Nedsat frigørelse fra basophiler
IgG	Nedsat produktion

- 15) Redegøre for virkningsmekanismer for midler mod arthriti urica:

Allopurinol: Reduceres syntesen af urat ved at inhibere enzymet *Xanthin oxidase* gennem substrat kompetition.

Probenecid: Inhiberer reabsorptionen (og øger dermed ekskretionen) af urat i proximale konvolute tubulus (men har den *modsatte* effekt på penicillin!).

Kolkicin: Dette stof binder til *tubulin* og forhindrer migrationen af neutrophiler ind i ledhulen, derved inhiberende den inflammatoriske effekt.

NSAID: Disse stoffer har en generel antiinflammatorisk og analgetisk effekt (se tidl.)

- 16) Redegøre for principperne ved behandling af akut og kronisk arthriti urica samt angive de vigtigste bivirkninger og interaktioner: (God gennemgang af sygdommen – gout – på side 239 i Rang, Dale & Ritter)

Allopurinol kan kun anvendes i behandlingen af den kroniske sygdom, men kan *forværre* akutte anfald. Bivirkninger: Allergiske reaktioner, kan fremkalde stærke akutte tilfælde tidligt i behandlingen. Interaktioner: Øger effekten af Mercaptopurin og af Azathioprin, samt af Cyclosporin – alle cancerterapeutika. Sænker desuden metaboliseringen af orale Antikoagulantika.

Kolkicin kan derimod bruges til de akutte tilfælde. Bivirkninger: Kvalme, opkastninger, mavesmerter, diarré. Kan medføre GI blødninger og nyresvigt. Udslæt og perifer neuropati kan forekomme.

## 11. Hæmatologiske stoffer

### 11.10 Antianæmika

(JERN)

- 1) *Beskrive jernstofskiftet*: Jern absorberes fra maden i to former: *Hæm*, der passerer direkte over mucosacellernes ydre membran, for derefter at blive spaltet af *hæm oxidase*, og som *ferrin*, der først optages hurtigt fra tarmlumen til mucosacellerne, hvorefter det aktivt pumpes ud i blodet. I plasma optræder jern bundet til *transferrin*. Det "opbevares" intracellulært i to former: *ferritin* og *hæmosiderin*, samt selvfølgelig i *hæmoglobin* i erythrocytter. Der er ingen aktiv eliminering fra kroppen.
- 2) *Beskrive behandling med perorale jernpræparater*: Man kan give Ferrosulphat, der har et jernindhold på 200 µg/mg, Ferrosuccinat (350 µg/mg), Ferrogluconat (120 µg/mg) eller Ferrofumarat (330 µg/mg). Gives til gravid, ptt. med lav blodprocent o.l.

- 3) *Angive bivirkninger ved jernbehandling:* Obstipation, sort lort, kvalme, kramper, diarré.
- 4) *Redegøre for interaktionen mellem orale jernpræparater og tetracykliner:* Tetracyklin danner et jernchelate, der giver dårlig absorption af begge stoffer.
- 5) *Beskrive opståelsesmåder, symptomer og forløb samt redegøre for behandling af akut jernforgiftning:* Nekrotiserende gastritis, opkastninger, blødninger, diarré, evt. cirkulatorisk kollaps. Ses sjældent, oftest hos børn der har ædt en milliard piller med sjove farver... grådige små svin. Som behandling kan man give Desferrioxamin, der gives både direkte til ventrikellumen (hvor det binder jern og forhindrer optagelse) og i.m. Ved voldsomme forgiftninger gives det i.v. Desferrioxamin danner et jernkompleks der udskilles i urinen.

(VITAMIN B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin), FOLINSYRE (Folsyre))

- 6) *Beskrive Vitamin B<sub>12</sub>'s og Folinsyres betydning for DNA-syntesen samt mangelsymptomer:*

Vitamin B<sub>12</sub>: Kræves til to reaktioner: 1) Konversion af methyl-THF til THF<sup>4</sup>, og 2) Omdannelse af methylmalonyl-CoA til succinyl-CoA. Mangel på Vitamin B<sub>12</sub> stopper proliferation af celler i hurtig vækst, navnlig i tarmmucosa og knoglemarv, hvorfor der opstår *megaloblastisk anæmi*.

Folinsyre er (som THF) cofaktor i talrige reaktioner i syntesen af puriner og pyrimidiner, samt i aminosyre-metabolismen. Mangel på Folinsyre stopper proliferation af celler i hurtig vækst, navnlig i tarmmucosa og knoglemarv, hvorfor der opstår *megaloblastisk anæmi*.

- 7) *Redegøre for Vitamin B<sub>12</sub>'s absorption og elimination:* I mavesækken bindes Vitamin B<sub>12</sub> til *Intrinsic Factor*, hvorefter det absorberes i tarmen. Ptt. med *perniciøs anæmi* mangler IF og kan derfor ikke optage Vitamin B<sub>12</sub>.

- 8) *Angive indikationer, administrationsmåde og kontraindikationer:*

Vitamin B<sub>12</sub>: Administreres altid i.m., idet manglen næsten altid skyldes malabsorption eller *perniciøs anæmi*. Ingen kontraindikationer.

Folinsyre: Give p.o., men kan også gives parenteralt, hvis det skulle blive nødvendigt! Kontraindiceres af B<sub>12</sub>-mangel, fordi det giver et "falsk" blodbillede – blodet ser OK ud, mens de neurologiske symptomer forværres.

## 11.20 Antikoagulantika

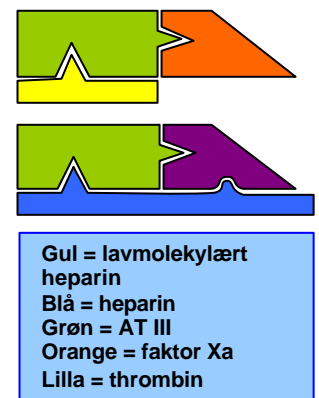
(HEPARIN, WARFARIN, Phenprocoumon)

- 1) *Redegøre for virkningsmekanismerne og angive hvilke stoffer der er virksomme in vitro:*

Heparin virker ved at binde til antithrombin III, der har en inhiberende effekt på thrombin og andre enzymer. For at inhibere thrombin skal Heparin binde både til antithrombin III og til thrombin-enzymet, men inhibitionen af faktor Xa kræver kun at Heparin binder til antithrombin III. Lavmolekylært Heparin kan ikke binde til thrombin og virker derfor kun på faktor Xa.

Warfarin minder strukturelt meget om Vitamin K, og fungerer som kompetitiv antagonist for Vitamin K på det enzym, der reducerer vitaminet. Uden reduceret Vitamin K (hydroquinon) kan glutamat ikke omdannes til  $\gamma$ -carboxyglutamat, og koagulationen er forhindret.

Kun Heparin virker in vitro.



- 2) *Redegøre for administrationsmåder, hvornår virkningen indtræder og hvor længe den varer:*

Heparin kan ikke absorberes pga. dets ladning og størrelse, og gives derfor i.v. eller s.c. – ikke i.m. Så snart de nedbrydende enzymer er mættede, elimineres Heparin efter 0'te ordens kinetik.

<sup>4</sup> THF = TetraHydroFolat

Lavmolekylært Heparin gives s.c. og følger 1'ste ordens kinetik. Det varer godt en time inden effekten træder i kraft, hvis det gives s.c., men virkningen indtræder øjeblikkeligt ved i.v. administration.  $T_{1/2}$  er 40-90 minutter.

Warfarin gives p.o. Det varer 12-16 timer inden virkningen indtræder, den topper efter ca. 48 timer, og varer i 4-5dage (!).

- 3) *Angive Warfarins absorption og elimination:* Absorberes hurtigt og totalt fra GI. Elimineres ved hepatisk oxidation af P450 systemet.
- 4) *Redegøre for antikoagulantikas anvendelse og vigtigste bivirkninger:* Anvendes til behandling af blodpropper. Blødninger! Warfarin må **ALDRIG** gives til gravide eller ammende! Thromboser kan forekomme (løsrevne blodpropper fra f.eks. læggen kan vandre til lungerne o.l.).
- 5) *Redegøre for behandling af overdosering:* Protamin sulphat gives i.v. ved overdosering af, og danner et inaktivt kompleks med, Heparin.
- 6) *Redegøre for Warfarins interaktioner med Disulfiram, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Salicylater, Cimetidin, Rifampicin og Sulphametizol:* Aspirin øger risikoen for blødninger. De øvrige stoffer inhiberer den hepatiske metabolisme af Warfarin.

### 11.30 Fibrinolytika

(STREPTOKINASE, VÆVS-PLASMINOGEN-AKTIVATOR (Alteplase))

- 1) *Angive, at stofferne aktiverer omdannelsen af plasminogen til plasmin:* Streptokinase udvindes fra  $\beta$ -hæmolytiske streptokokker.
- 2) *Angive for streptokinase konsekvensen af antistofdannelse:* Efter ca. 4 dages anvendelse dannes der antistoffer, der inhiberer Streptokinases aktivitet. Efter behandling skal der gå minimum et år inden ny behandling startes.
- 3) *Redegøre for behandling af overdosering (antifibrinolytika = hæmostatika:Tranexamsyre):* Tranexamsyre inhiberer plasminogen aktivering og forhindrer derved fibrinolyse.

### 11.40 Antithrombotiske (thrombocytffunktionshæmmende) stoffer

(ACETYLSALICYLSYRE)

- 1) *Redegøre for virkningsmekanismen:* Se i øvrigt Figur 13, side 38, samt side 322 i Rang, Dale & Ritter. Acetylsalicylsyre inhiberer COX-II, hvorved syntesen af  $TXA_2$  inhiberes, og thrombocyt-aggregationen hæmmes.

### 11.50 Plasmalipidsænkende midler

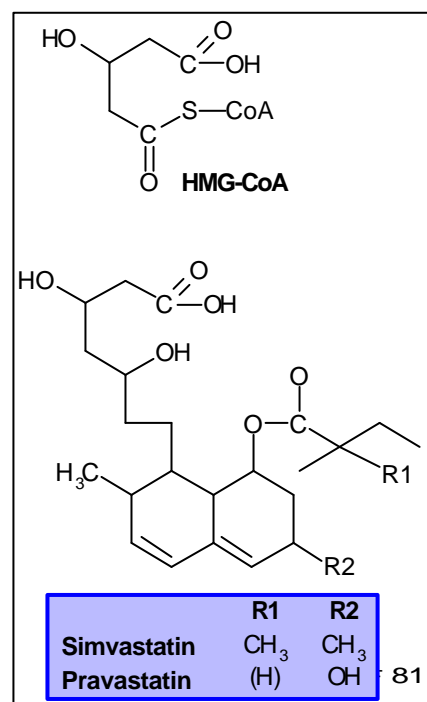
(LOVASTATIN, SIMVASTATIN)

- 1) *Angive virkningsmekanismer for reduktaseinhibitorernes lipidsænkende virkning:* Stofferne er kompetitive, specifikke, reversible inhibitorer af enzymet HMG-CoA reduktase, der omdanner HMG-CoA til mevalonat, hvorved blodets indhold af kolesterol falder.

## 12. – 13. Endokrinologi

### 12.10 Alment

- 1) *Beskrive med eksempler principper for regulering af hormonbalancen:* Javel. Princippet er vel nærmest at hvis man har for lidt af et hormon, så skal man have tilført noget ekstra.



Det er selvfølgelig vigtigt ikke at skubbe vægten over i den modsatte grøft, så at sige. Behandlingen af *diabetes mellitus* er et godt eksempel, idet man skal sørge for at give tilstrækkeligt med insulin, men giver man for meget, går pt. i insulinchok, og så er man lige vidt.

- 2) *Angive med eksempler forskellige postreceptormekanismer for hormoner med effekt på intracellulære (genaktive) [funktioner] og membranreceptorer:*

En ligand-gated ionkanal kan ved binding til et hormon åbne for en ionkanal, hvorved der sker en (de)polarisering af cellen. Denne gruppe omfatter bla. den **nikotinerge acetylcholin-receptor**. Der er en forsinkelse på nogle millisekunder.

En G-protein-koblet receptor virker ved at et ligand binder til "sin" receptor, hvorefter der sker en konformationsændring i receptorer, og et *G-protein* aktiveres. G-proteinet svømmer hen til et membranbundet enzym (f.eks. adenylat cyclase) og aktiverer denne. I dette eksempel dannes der nu store mængder cAMP, der kan påvirke en række cellulære processer. Denne gruppe omfatter bla. den **muskarinerge acetylcholin-receptor**. Der er en forsinkelse på nogle sekunder.

En kinase-linked receptor er en receptor der aktiverer en kinase (protein kinase C), der medfører phosphorylering af intracellulære proteiner. Denne gruppe omfatter bla. **insulin-receptoren**. Der er en forsinkelse i størrelsesordenen minutter.

En gen-regulerende receptor kan øge eller sænke transkriptionen af forskellige gener, hvilket kan ændre cellens "opførsel". Denne gruppe omfatter bla. **østrogen receptoren**. Der er en forsinkelse på en time eller mere!

## 12.20 Hypothalamus, hypofysehormoner mm.

(OXYTOCIN, DESMOPRESSIN) – Desmopressin, se side 34.

- 1) *Angive kemisk natur, syntese, transport og deponeringssted:* Oxytocin er et peptid med en svovlbro, der er essentiel for dets virkning. Det dannes i neurohypofysen, hvor Vasopressin også dannes. Desmopressin er et syntetisk analog til Vasopressin (der også er et peptid, som strukturelt er næsten identisk med Oxytocin – kun to aminosyrer er forskellige i de to stoffer).
- 2) *Angive Oxytocins og Desmopressins farmakologiske virkninger:*  
Desmopressin har en antidiuretisk effekt.  
Oxytocin har en utero-kontraherende effekt. Omkring fødslen har uterus et forøget antal Oxytocin-receptorer. Desuden har stoffet en effekt på brystkirtlerne, hvor der sker kontraktion af de myoepitheliale celler, samt en vasodilatorisk effekt. Ved infusion ses desuden en svag antidiuretisk effekt.
- 3) *Angive, at V<sub>2</sub> receptor agonister (Desmopressin) er uden karkontraherende effekt:* Kun V<sub>1</sub>-receptorer har karkontraherende effekt. V<sub>1</sub>-receptorer virker iøvrigt via phospholipase C/IP<sub>3</sub>-systemet, mens V<sub>2</sub>-receptorer er koblet til adenylat cyclase.
- 4) *Angive, at Desmopressin ikke har noget som helst med desmerdyr at gøre:* Desmerdyret (som der er to arter af, en russisk og en pyrenæisk) er et ca. 25 cm langt, pelsklædt vanddyr med rødbrun og sølvgrå/hvid pels. Det spiser insekter og aner slet ikke hvad Desmopressin er.
- 5) *Angive administrationsveje af Oxytocin og Desmopressin:* Desmopressin gives som næsespray, mens Oxytocin gives i.v. eller i.m.
- 6) *Angive bivirkninger ved behandling med Desmopressin:* Kvalme, abdominalkramper, evt. allergiske reaktioner.
- 7) *Angive, at Desmopressin anvendes ved diabetes insipidus og enuresis nocturna:* Jamen, det gør det så.

- 8) *Angive Oxytocins terapeutiske anvendelse:* Oxytocin anvendes til at hjælpe fødslen på vej, hvis de uterine kontraktioner er for svage. Desuden ved postpartum-hæmorrhagier (pga. dets karkontraherende effekt).

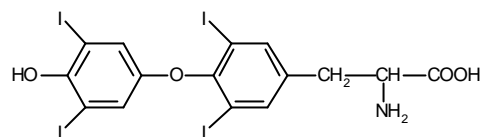
### 12.30 Thyreoideahormoner og antithyreoider stoffer

#### Thyreoidearegulerende hormoner

(TRH, TSH)

#### Thyreoideahormoner

(THYROXIN (Levothyroxin), TRIJODTHYRONIN (Liothyronin))



Tetraiodthyronin, Thyroxin, T<sub>4</sub>

Figur 16 - Thyroxin

- 1) *Beskrive samspillet mellem hypothalamus (TRH), hypofyse (TSH) og gl. thyreoidea:* Hypothalamus frigiver TRH til adrenohypofysen, der herefter frigiver TSH til blodet. TSH stimulerer gl. thyreoidea, der frigiver mere T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub>. T<sub>3</sub> har en feed-back mekanisme på hypofysen, hvorved dennes sensitivitet overfor TRH sænkes.
- 2) *Beskrive hovedtrækkene af organismens jodomsætning:* Jod indtages med maden og optages i blodet. Herfra når det gl. thyreoidea, hvor det optages i T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub>. Dette er det eneste, organismen har brug for jod til. Jod tabes iverigt konstant til fæces og urin. Hormonerne (med jod) udskilles som salte (T<sub>3</sub> sulphat og T<sub>4</sub> glucuronid) fra leveren.
- 3) *Beskrive thyreoideahormonernes syntese, transport, metabolisering og virkningsmekanisme:* Thyroglobulin dannes i thyreoideacellerne og exocyteres til folliklerne. Her iodiseres det til MIT og DIT, der kobles MIT-DIT eller DIT-DIT, opbevaringsformen af thyreoideahormonerne, hvor de desuden er bundet til thyroglobulin. Ved TSH-stimulation genoptages thyroglobulin i cellerne og spaltes, hvorved T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub> frigives.

I blodet vil T<sub>4</sub> spontant spaltes til T<sub>3</sub> og frit jod. Begge er proteinbundne.

Begge hormoner optages i cellerne på samme måde som steroidhormoner, men de kræver ingen specifik receptor. T<sub>3</sub> er absolut mere potent end T<sub>4</sub>. Det transporteres til nucleus, hvor det stimulerer transkriptionen af forskellige proteiner. Desuden forøger de antallet af mitochondrier og antallet af cristae/mitochondrie, hvorved den øgede metabolisme opnås.

- 4) *Angive indikationerne for behandling med thyreoideahormoner (hypothyroidisme, TSH-suppression):* Hypothyroidisme er når gl. thyreoidea ikke kan levere det ønskede krav af T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub> til organismen. Der gives T<sub>4</sub>, idet metaboliseringen af T<sub>4</sub> til det mere aktive T<sub>3</sub> er langsom – der opnås mere stabile blodkoncentrationer. T<sub>4</sub> gives også ved TSH-suppression, der f.eks. kan skyldes hypofysetumor eller øget negativ feed-back sensibilitet i hypofysen.

#### **Antithyreoider stoffer**

(THIONAMIDER: PROPYLTHIOURACIL, TIAMAZIL IODIDER; <sup>131</sup>I)<sup>5</sup>

- 5) *Redegøre for antithyreoider stoffers virkningsmekanismer:* Thionamider virker (antageligvis) ved at inhibere *peroxidase-enzymet*, hvorved hormonsyntesen blokeres. <sup>131</sup>I optages i gl. thyreoidea, og udskilles både β- og γ-stråler. β-strålerne har meget kort rækkevidde, og ødelægger (selektivt?) follikelcellerne. Effekten ses først efter 1-2 måneder. T<sub>1/2</sub> (radioaktivitet) for <sup>131</sup>I er 8 dage. Efter behandlingen indtræder s.t. *hypothyroidisme*.
- 6) *Angive indikationer for behandling med antithyreoider stoffer, samt disses bivirkninger:* Radioaktivt jod anvendes spec. ved cancer i glandlen, de øvrige stoffer anvendes ved andre hyperthyreoider sygdomme. Hypothyroidisme er der mest selvfølgelige bivirkning i verden. Men

<sup>5</sup> ved hyperthyroidisme, bla. Graves' disease

Thionamider kan desuden give reversibel granulocytopeni, samt udslæt, kvalme og opkastninger, gulsot og ledsmerter.

- 7) *Angive, at thionamider passerer placenta:* Ja, og optræder også i mælken.
- 8) *Beskrive Propanolols effekt ved thyreotoksikose:* Propanolol anvendes for at fjerne bivirkningerne ved hyperthyreoidisme, navnlig tachycardi og arytmia, agitation og tremor, men har *ingen* antithyreoid effekt.

## 12.40 Corticosteroider mm.

(ADRENOCORTICOTROPIN (ACTH))

### Glucocorticoider

(HYDROCORTISON (CORTISOL), PREDNISOLON, DEXAMETASON, BEKLOMETASON)

### Mineralocorticoider

(ALDOSTERON, FLUORHYDROCORTISON)

### Aldosteronantagonister

(SPIRONOLAKTON)

- 1) *Beskrive samspillet mellem hypothalamus, hypofyse og binyrebark, herunder funktionen af ACTH og "releasing hormoner":* Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) frigives fra hypothalamus og svømmer hen til hypofysen, hvor det stimulerer frigivelsen af ACTH. ACTH går i blodet og når binyrerne, hvor det 1) Stimulerer frigivelsen af corticoider (navnlig gluco-), og 2) Stimulerer vækst af binyrebarken. Første trin er en øget kolesterol-syntese.
- 2) *Angive ACTH<sub>1-24</sub>'s kliniske anvendelser<sup>6</sup>:* Stoffet anvendes ved binyrebark-insufficiens. Fidusen er at det er mindre immunogent end ACTH. Gives i.m.
- 3) *Sammenligne Hydrocortison, Prednisolon og Dexametason mht. anti-inflammatorisk og mineralocorticoid effekt:* Se side 417 i Rang, Dale & Ritter, hvor der er kommentarer til hvert hormon.

Hormon	Affinitet for glucocorticoid receptor	Effekt mht. natrium-retention	Anti-inflammatorisk effekt
Hydrocortison	1	1	1
Prednisolon	2,2	0,8	4
Dexametason	7,1	Minimal	30

- 4) *Beskrive Hydrocortisons virkninger på kulhydrat-, lipid- og proteinstofskiftet, samt Hydrocortisons og Aldosterons virkninger på elektrolytstofskiftet:*

Kulhydratstofskifte: Glucocorticoider giver nedsat glucoseoptagelse og –forbrug i vævene, samt en øget gluconeogenese. Samtidig sker der en øget glycogensyntese, antageligvis sekundært som følge af øget insulinsekretion pga. stigning i [glucose]<sub>blod</sub>!

Proteinstofskifte: Der sker en øget proteinolyse (spec. i muskler) og et fald i proteinsyntesen.

Lipidstofskifte: En øget lipolyse, men dette er en sekundær effekt – glucocorticoider øger følsomheden overfor catecholaminer o.a. der øger lipolysen.

Elektrolytstofskifte: Glucocorticoider giver tab af kalium og calcium, samt natriumretention. Calciumtabet giver risiko for osteoporose ved glucocorticoidbehandling.

- 5) *Redegøre for glucocorticoidernes farmakologiske virkninger og anvendelse:* Udover ovennævnte effekter på stofskiftet, sker der 1) en negativ feed-back på hypothalamus og adrenohypofysen, og

<sup>6</sup> ACTH<sub>1-24</sub> = Tetracosactrin (1-24 er de aminosyrer (fra N-terminus), som Tetracosactrin har tilfælles med ACTH)

2) anti-inflammatorisk og immunosuppressive effekter. For gennemgang af sidstnævnte, se side 58 samt Figur 13 på side 38.

Virkningsmekanisme: Glucocorticoider er lipofile, og penetrerer let den cytoplasmatiske membran.

6) *Beskrive bivirkninger og risici ved glucocorticoidbehandling*:

- Suppression af respons ved infektion eller læsion: Når immunforsvaret og sårhelingen er hæmmet, vil der være en tendens til dårligere forsvar mod skader.
- Suppression af pt.'s evne til at danne corticosteroider: Ved pludselig seponering kan der opstå akut binyreinsufficiens.
- Metaboliske bivirkninger: De ovennævnte virkninger på stofskifte og elektrolytbalance er uønskede bivirkninger ved anti-inflammatorisk og immunosuppressiv terapi.
- Osteoporose kan opstå som følge af glucocorticoidernes virkning på calcium-stofskiftet.

7) *Angive principperne for behandling af binyre[bark]insufficiens (Addisons sygdom)*: Der gives glucocorticoider, idet pt. ikke kan producere dem selv?! Ikke yderligere beskrevet i Rang, Dale & Ritter.

8) *Beskrive regulering af Aldosteronsekretion*: Aldosteron-syntese og -frigivelse styres af 1) elektrolytbalancen i blodet (høj kalium og lav natrium stimulerer *zona glomerulosa*), og af 2) Angiotensin II (RAS, se side 28).

9) *Redegøre for mineralocorticoidernes virkningsmekanisme samt effekt ved overdosering*:

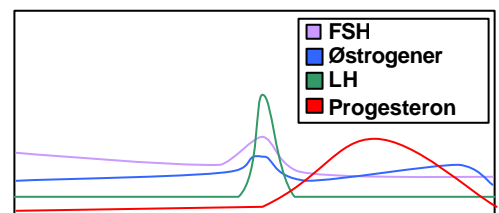
- Øget antal af Na<sup>+</sup>-kanaler i den apikale CM i tubulus-cellerne, dels via øget transkription, dels ved intivation af inaktive kanaler (ukendt mekanisme).
- Øget antal af Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaser i den basolaterale CM, også på DNA-niveau.
- Øget aktivitet af Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchangere i den apikale CM

Ved overdosering opstår *hypokaliæmi* og *hypernatriæmi*.

10) *Beskrive Spironolaktens virkningsmekanisme og kliniske anvendelse*: Se iøvrigt side 33. Virker som Aldosteron-antagonist, og hæmmer desuden de mineralocorticoide effekter af andre steroider på tubuli.

## 12.60 Gonadotropiner, kønshormoner og inhibitorer

1) *Beskrive den fysiologiske regulation af sekretionen af Releasing hormone (LH-RH), gonadotropiner og kønshormoner, herunder skitsere plasmakonzentrationskurver for FSH, LH, østrogen og progesteron under menstruationscyklus*: Hypothalamus frigør GnRH (ikke "LH-RH") til adrenohypofysen, der så danner FSH og LH. Disse når via blodet ovariene, der frigør mere Østrogen og Progesteron til blodet. Østrogen har inhibitorisk feed-back-effekt på adrenohypofysen, mens Progesteron har inhibitorisk feed-back-effekt på både hypothalamus og adrenohypofysen (skitseret på side 436 i Rang, Dale & Ritter).



2) *Redegøre for anvendelsen af Bromocriptin ved infertilitet pga. forhøjet serumprolaktin og til laktationshæmning*: Bromocriptin kan gives p.o. og anvendes ved ovennævnte lidelser. Der virker som en *Dopamin agonist*, der hæmmer adrenohypofysen. Se også side 25, 36 og 44. Ved hæmning af adrenohypofysen frigives mindre Prolaktin.

### Gonadotropiner

(FOLLIKELSTIMULERENDE HORMON (FSH), LUTEINISERENDE HORMON (LH))

Ovulationsstimulerende stoffer

(HUMANT KORIONGONADOTROPIN (hCG), MENOTROPIN (hMG), CLOMIFEN)

- 3) *Angive de fysiologiske virkninger af FSH og LH:* FSH og LH stimulerer ovariet til at producere follikler. Efter "udvælgelsen" af en *Graaf'sk follikel*, stimulerer LH *theca-celler* til at producere precursor-steroider, mens FSH stimulerer *granulosaceller* til at "modne" disse steroider til østrogener. Stigningen i LH får folliklen til at bryde (ovulation), og får de resterende follikelceller til at proliferere til et *corpus luteum*, der danner Progesteron.
- 4) *Angive indholdet af gonadotrope substanser i Koriongonadotropin (hCG) og Menotropin (hMG), samt disse præparaters oprindelse, anvendelse og bivirkninger:* hCG "høstes" fra **gravide kvinders urin**, mens hMG fås fra **postmenopausale kvinders urin**. Skål! Gad vide om man får en osteokiks eller noget ved siden af? Anvendelse: Ovennævnte substanser (der består af LH og FSH, hCG dog ovv. af LH) anvendes til behandling af infertilitet pga. manglende ovulation.
- 5) *Beskrive Clomifens virkningsmekanisme og anvendelse:* Clomifen inhiberer Østrogens feed-back-inhibition til både hypothalamus og adrenehypofysen, hvorved der bliver frigivet mere GnRH og mere LH/FSH. Dette giver vækst af ovarier og (sekundært) øget østrogen-sekretion. Hovedeffekten er at de *inducerer ovulationen*.

Østrogener(ØSTROGEN (E<sub>1</sub>), ØSTRADIOL (E<sub>2</sub>), ØSTRIOL (E<sub>3</sub>), ETINYLØSTRADIOL)

- 6) *Angive en inddeling af østrogener efter oprindelse (naturligt forekommende/syntetiske):* Etinyløstradiol er syntetisk, de øvrige er endogene.
- 7) *Angive den relative effekt af etinyløstradiol ifht. østradiol:* Ikke angivet i Rang, Dale & Ritter!
- 8) *Redegøre for kvinder:* Ha! End ikke vor Skaber kan give en fornuftig redegørelse for disse underfundige væsener.
- 9) *Redegøre for østrogenernes indikationer, kontraindikationer, vigtigste bivirkninger og interaktioner:* Indikationer:
  - "Replacement therapy", hvis ovariefunktionen er nedsat.
  - Behandling af menopausale symptomer samt forebyggelse mod osteoporose.
  - Kontraception.
  - Vaginitis. Gives lokalt.
  - Prostatacancer og visse former af mammacancer.

Bivirkninger: Brystspændinger (kender det), kvalme, opkastninger, anorexi, salt- og vandretention, ødemer, øget risiko for blodpropper. Østrogen-behandling hos gravide kvinde kan medføre non-maligne deformiteter i afkommets genitalier.

Antiøstrogener

(TAMOXIFEN, CLOMIFEN)

- 10) *Angive Tamoxifens virkningsmekanisme, indikationer og almindeligste bivirkninger:* Tamoxifen er en østrogen-antagonist i brystvæv, men har østrogen-agonistisk effekt i f.eks. knoglevæv, endometrium og plasmalipider. Stoffet anvendes især i behandling af brystcancer samt som forebyggelse af osteoporose. I brystvævet virker Tamoxifen ved at binde til østrogen-receptorer og inhibere transkriptionen af østrogen-responderende proteiner.. I Rang, Dale & Ritter er der ikke nævnt nogle bivirkninger.

## Gestagener og antigestagener

(PROGESTERON, SYNTETISKE GESTAGENER<sup>7</sup>, GONANER, MIFEPRISTON (RU 486))

- 11) *Redegøre for gestagens hovedindikationer og administrationsmåde:* Progesteron og syntetiske derivater anvendes som kontraktiva. Ren Progesteron kan ikke indtages p.o., men det kan f.eks. *Medroxyprogesteron* og *Dyhydrogesteron*.
- 12) *Redegøre for Mifepristons indikation og virkningsmekanisme:* Mifepriston er en partiel antagonist for progesteron, og sensitiverer uterus for Prostaglandiner. Indikation: uønsket graviditet. Det skal gives inden 49 dage fra sidste menstruation, og 48 timer senere skal pt. gives Gemeprost intravaginalt. Dette giver total abort i 95% af tilfældene.

## Perorale antikonceptiva

(KOMBINATIONSPRÆPARATER, SEKVENSPRÆPARATER, RENE GESTAGENPRÆPARATER)

- 13) *Redegøre for sammensætningen af de tre forskellige typer af perorale antikonceptiva og deres virkningsmekanisme:*
- Kombinationspræparater: Består af et Østrogen (Ethinylestradiol, Mestranol) samt et Progesteron (Norethisteron, Levonorgestrel, Ethynodiol, Desogestrel, Gestoden). Østrogen inhiberer FSH-sekretionen og modvirker udviklingen af folliklerne. Progesteron inhiberer LH-sekretionen og modvirker derved ovulationen, og den cervikale mucus bliver mindre permeabel for sperma<sup>8</sup>.
- Sekvenspræparater: Sammensætningen og virkningsmekanismen er homolog med kombinationspræparater, blot varierer progesteron-indholdet fra dag til dag.
- Rene gestagenpræparater: Indeholder kun progesteron (Mini-piller) som ændrer endometriets overflade og mucus, så 1) ægget ikke kan implanteres, og 2) sædcellerne ikke kan svømme glade og tilfredse frem til ægget. Se iøvrigt fodnote.
- 14) *Angive størrelsesordenen af den antikonceptive virkning ved anvendelse af forskellige perorale antikonceptiva:* Minipillernes effekt er ca. 95%, mens de øvrige P-pillers effekt er 99,99%. Sådan cirka.
- 15) *Redegøre for perorale antikonceptivas vigtigste bivirkninger, kontraindikationer og interaktioner:*
- Østrogen-holdige præparater: Vægtforøgelse, kvalme, hedeure, svimmelhed, depression, irritabilitet, acne, amenorrhoea (efter seponering). Tab af fertilitet ses yderst sjældent. Laktationsproblemer. Hypertension, øget risiko for blodpropper.
- Mini-pille: Alle de ovennævnte, dog ikke laktationsproblemer. Derudover større usikkerhed, irregularitet i menstruationscyklus etc. etc.
- 16) *Angiv den diagnostiske betydning af, at østrogenholdige antikonceptiva øger indholdet af hormonbindende globuliner i plasma:* Ikke fundet!

## Østrogen/Gestagen ved osteoporose

- 17) *Redegøre for den profylaktiske behandling af postmenopausal osteoporose med østrogen/gestagen præparater:* Efterhånden som kvinden ældes, aftager eller ophører hormonproduktionen fra ovarierne, og Østrogen-indholdet i blodet falder. Mængden af gonadotropin stiger, pga. manglende inhibitorisk feed-back. Mekanismen er usikker, men menes at bygge på opregulering af TGF-β, der kontrollerer forholdet mellem osteoblaster og osteoklaster.

<sup>7</sup> Derivater af Progesteron eller 19-nortestosteron

<sup>8</sup> Hvis sæden kommer fra en tøsedreng. Rigtige Mænd Frygter Ikke Mucus!

## Androgener

### (TESTOSTERON, SEMISYNTETISKE ANDROGENER)

- 18) *Sammenligne testosteron og semisyntetiske androgener mht. androgen og anabol effekt:* Anabolske steroider er modificerede androgener, hvis anabolske effekt er forstærkes og androgene effekt er formindsket. De smager lidt bittert, men udmærket, og er et godt grundlag for sovs, f.eks. en god bouillabaise eller bearnaise.
- 19) *Redegøre for indikationer, administrationsmåde, kontraindikationer og vigtigste bivirkninger:* Androgener gives ved insufficient testes-funktion. Testosteron nedbrydes i leveren, men kan gives sublingvalt eller i.m.

## **12.90 Antidiabetika**

### (INSULIN)

- 1) *Angive Insulins kemiske opbygning, herunder relationen til proinsulin og C-peptid, samt at der er species-forskelle:* Insulin er et peptidhormon med nogle svovlbroer. Det dannes ved spaltning af proinsulin til Insulin og C-peptid. Strukturen er forskellig arterne imellem.
- 2) *Angive plasmahalveringstiden for insulin samt insulins eliminationsmåde:* Ren insulin har et  $T_{1/2}$  på 9 minutter. Eliminationen er både hepatisk og renal.
- 3) *Angive insulins virkninger på*
- Glucoseoptagelse og glycogensyntese i muskel- og fedtvæv: Øger glucoseoptagelse og glycogensyntese i begge væv.
  - Lipolyse og triglyceridsyntese i fedtvæv: Sænker lipolyse og triglyceridsyntese.
  - Kaliumoptagelse i muskelvæv: Øges, ligesom optagelsen af  $Ca^{2+}$ , nukleotider og uorganisk fosfat.
- 4) *Angive virkningen af følgende hormoner på blodets glucosekoncentration:*
- Insulin: Sænker.
- Glucagon: Øger.
- Adrenalin: Øger.
- Væksthormon: Øger.
- Glucocorticoider: Øger.
- Thyreoidhormon: Øger.

## Insulinpræparater

### (HURTIGTVIRKENDE, INTERMEDIÆRT-VIRKENDE, LANGTIDSVIRKENDE)

- 5) *Beskrive forskellige insulinpræparater mht. tidspunkt for virkningsmaksimum, virkningsvarighed og principper for at opnå forlænget effekt:*

Hurtigtvirkende: Hurtig virkning (15-30 minutter efter injektion) og kortvarig effekt (max. effekt 2-5 timer efter injektion, effekt ophører efter 6-8 timer).

Intermediært-virkende: Virker efter 1-3 timer efter injektion, og deres effekt er middellang (max. effekt 6-18 timer efter injektion, effekt ophører efter 24-30 timer).

Lagtidsvirkende: Virker efter 1-3 timer, og har en langvarig effekt (max. effekt 8-18 timer efter injektion, effekt ophører efter 23-36 timer).

For at opnå lang virkningstid, dannes krystaller af Insulin og andre stoffer, f.eks. zink, der først skal opløses for at virke.

Der anvendes desuden *blandingspræparater*, som består af f.eks. 30% hurtigtvirkende og 70% langtidsvirkende Insulin.

- 6) *Redegøre for principper for administration af Insulin:* Insulin skal dels virke umiddelbart, f.eks. lige før indtagelse af et måltid, dels på længere sigt, f.eks. før pt. går i seng. Hovedprincippet er at Insulinkoncentrationen i blodet skal holdes så stabil som muligt.
- 7) *Angive de vigtigste bivirkninger ved insulinbehandling, samt terapi ved overdosering:* Hovedbivirkningen er *hypoglykæmi*, der kan være farligt (hjerneskade). Behandles ved at give pt. noget sødt at spise/drikke, eller hvis pt. er bevidstløs, ved at give glucose og glucagon i.v.
- 8) *Redegøre for interaktionen mellem Insulin og beta-blokkere:* I Rang, Dale & Ritter er der ikke angivet en direkte interaktion, men beta-blokkere kan give hypoglykæmi, idet aktivering af leverens  $\beta_2$ -receptorer normalt giver glucosefrigørelse.

### Sulfonylureider

(TOLBUTAMID, GLIBENKLAMID)

### Biguanider

(METFORMIN)

- 9) *Redegøre for mulige virkningsmekanismer og indikationsområder for hhv. sulfonylureider og biguanider:*  
Sulfonylureider: Virker ved at øge insulin-frigørelsen fra pancreas'  $\beta$ -celler. De binder til  $K^+$ -kanaler i  $\beta$ -cellerne og nedsætter CM's permeabilitet for kalium. Dette giver influx af  $Ca^+$  og efterfølgende insulin-sekretion.  
Biguanider: Virkningsmekanisme ukendt. De øger glucose-optagelsen i muskelceller, sænker glucose-produktionen i leveren, og sænker glucose-absorptionen. Hvis de har nogen effekt på appetiten, så er de appetit-*inhiberende*. Anvendes hos (flommefede) Type II-diabetikere.
- 10) *Angive de vigtigste bivirkninger:* Hypoglykæmi. Tolbutamid kan give øget iod-optagelse i gl. thyreoidea. Glibenklamid har en aktiv metabolit der akkumuleres ved nyresvigt. Metformin kan give GI-forstyrrelser, sjældent laktacidose og kan interferere med Vit B<sub>12</sub>-absorption ved langvarig behandling. Metformin bør *ikke* gives til ptt. med hjerte- eller lungesygdomme eller nyresvigt.

## **13.10 Parathormon (PTH), Calcitonin og Vitamin D**

(PARATHORMON (PTH), CALCITONIN, VITAMIN D<sub>2</sub> (Ergocalciferol), VITAMIN D<sub>3</sub> (Cholecalciferol))

- 1) *Angive ovennævnte substansers kemiske natur og dannelsessted/oprindelse:* Parathormon er et peptidhormon, det dannes i gll. parathyreoidea. Calcitonin er også et peptidhormon, der dannes i C-celler i gl. thyreoidea. Ergo- og Cholecalciferol er varianter af Vitamin D, der optages via føden<sup>9</sup> hhv. eller dannes i huden ud fra kolesterol.  
 Vitamin D<sub>3</sub> omdannes igen til 25-OH-Vit D<sub>3</sub> i leveren og videre til 25-(OH)<sub>2</sub>-Vit D<sub>3</sub> i nyrerne. 25-OH-Vit D<sub>3</sub> er "opbevaringsformen" af Vitamin D<sub>3</sub>.
- 2) *Redegøre for PTH's, Calcitonins og Vitamin D's fysiologiske virkninger:*  
Parathormon: Øger blodets  $[Ca^{2+}]$  ved at 1) mobilisere calcium fra knoglerne via øget osteoklast-aktivitet, 2) øge reabsorptionen af calcium fra nyretubuli, og 3) stimulere syntesen af *calcitriol*, der igen øger absorptionen af calcium fra tarmene.

<sup>9</sup> Torskelevertran = namnam!

Calcitonin: Sænker blodets  $[Ca^{2+}]$  ved at inhibere osteoklasternes aktivitet, samt ved at sænke reabsorptionen af calcium (og phosphat) fra nyretubuli.

Ergo- og cholecalciferol: Ergocalciferol er kun en inaktiv form af Vitamin D, den aktive form er Vitamin D<sub>3</sub>, der har samme virkninger som Parathormon.

- 3) *Angive indikationerne*: Der er flere forskellige præparater der kan tildeles ptt. Selvom D-vitamin stimulerer osteoklaster, så har ptt. med Vit-D<sub>3</sub>-mangel *osteomalaci*, der bedres ved indgift af D<sub>3</sub>. Dette kan bla. skyldes at Vit-D<sub>3</sub> stimulerer syntesen af *osteocalcin*, et calcium-bindende protein i knoglematrix.
- 4) *Angive, at D-vitaminerne omdannes til aktive metabolitter ved successiv hydroxylering i lever og nyre*: Se punkt 1).
- 5) *Angive symptomer og behandling ved vitamin-D-overdosering*: Overdosering kan give hyperkalcæmi, med udfældning af calcium-salte i forskellige væv: *calcinose*. Behandles ved at give Calcitonin.

### 13.20 Bifosfonater

(BIFOSFONATER, ALENDRONAT)

- 1) *Angive bifosfonaters virkning på knoglevæv*: De stimulerer apoptose i osteoklaster og giver øget aktivitet i osteoblaster, hvorved knoglevævet opbygges.
- 2) *Angive bifosfonaters indikationer*: Anvendes hos ældre som forebyggelse mod osteoporose, som behandling af Paget's sygdom, af malign hyperkalcæmi, og som behandling af glucocorticoid-induceret osteoporose.

## 14. – 15. Antibakterielle midler

Præparat	Virkemåde / note
<b>b-laktamer</b>	<b>Interfererer med syntesen af cellevæggen</b> <b>Starter autolysen af bakterien</b>
<b>Penicilliner</b>	
<u>Benzylpenicillin</u> (Penicillin G)	Dårlig absorption
<u>Phenoxymethylpenicillin</u> (Penicillin G)	God absorption
<u>Dicloxacillin</u>	$\beta$ -laktamase-resistent
<u>Ampicillin</u>	Bredspektret
Amoxicillin	Bredspektret
Piperacillin	Meget bredspektret
<b>Cephalosporiner</b>	<b>2. valgs-præparat</b>
<u>Cefuroxim</u>	2. generations-stof, krydser blod-hjerne-barrieren
Cefotaxim	2. generations-stof, krydser blod-hjerne-barrieren
<b>Vancomycin</b>	<b>Forhindrer frigørelsen fra carrier (glycopeptid)</b>
<b>Carbapenemer</b>	<b>Bredspektret</b>
<b>Proteinsyntesehæmmere</b>	<b>Forhindrer den bakterielle proteinsyntese</b>
<u>Kloramfenikol</u>	Forhindrer transpeptidationen
<b>Tetracykliner</b>	<b>Kompetition for tRNA på ribosomet</b>
<u>Doxycyklin</u>	Bedre absorption
Tetracyklin	
<b>Makrolider</b>	<b>Inhibition af translokation fra ribosomet</b>
<u>Erythromycin</u>	
<u>Azithromycin</u>	
Klindamycin	
<b>Aminoglycosider</b>	<b>Giver fejllæsning af DNA</b>
<u>Gentamycin</u>	
<u>Tobramycin</u>	
<u>Netilmicin</u>	
<u>Kolistin</u>	
Streptomycin	
<b>Folinsyntesehæmmere</b>	<b>Hæmmer syntesen af folat, der er essentiel for bakterier, men ikke for mennesker</b>
<u>Sulfametizol</u>	Analog med PABA, der er nødv. for folatsyntesen
<u>Trimetoprim</u>	Kompetition for folatsyntese-enzymet
<b>DNA-gyrase-hæmmere</b>	<b>Forhindrer supercoiling af DNA</b>
<b>Fluoroquinoloner</b>	
<u>Ciprofloxacin</u>	
<b>Tuberkulosemidler</b>	
<u>Isoniazid</u>	Dræber kun bakterier i deling – mekanisme ikke sikker
<u>Rifampicin</u>	Inhiberer RNA polymerase – virker også på andre mikroorganismer
<u>Etambutol</u>	Mekanisme usikker – virker kun på TB
Pyrazinamid	Virker kun ved lav pH (i lysosomer)
<b>Urinvejsdesinficerende midler</b>	
<u>Metenamin</u>	
Nitrofurantoin	Usikker mekanisme
<b>Diverse antibiotika</b>	
<u>Metronidazol</u>	Virker på anaerobe bakterier (spec. v. <i>pseudomembranøs colitis</i> )
<u>Fusidin</u>	Inhiberer proteinsyntese – ovv. på Gram-positive
Polymyxin B	Ødelæggelse af cellemembran-strukturen
Polymyxin E	Ødelæggelse af cellemembran-strukturen

### 14.10 Alment om antibakterielle lægemidlers virkemåde

- 1) Definere antibakterielt spektrum, bakteriostatisk effekt, baktericid effekt, bakteriel resistens og krydsresistens: OK

- 2) *Beskrive med eksempler de principielt forskellige virkningsmekanismer for antibakterielle stoffer, herunder*
- Hæmning i cellevægssyntese:* Visse bakterier er omgivet af en cellevæg der er essentiel for bakteriens eksistens. Ved at forhindre bakterierne i at danne denne cellevæg, udrykkes de. Effekten er *bakteriostatisk*. Eksempel:  $\beta$ -lactam antibiotika (herunder Penicillin) forhindrer syntesen af et peptidoglycan, der indgår i cellevæggen struktur. Det bør nævnes, at Penicilliner udover denne effekt også har en decideret *bakteriocid* effekt – se senere. Cephalosporiner tilhører også denne gruppe af stoffer.
  - Ændring i permeabiliteten af cellemembraner:*
  - Hæmning af proteinsyntese:* Tetracycliner er medlemmer af denne gruppe stoffer, der binder til de bakterielle ribosomer, der hvor tRNA skulle binde. Aminoglycosider giver “fejlfortolkninger” af mRNA.
  - Hæmning af nukleinsyresyntese:* Sulfonamider og Trimethoprim inhiberer enzymerne Dihydropterat syntetase og Dihydrofolat reductase, så nukleinsyrer ikke kan dannes.
- 3) *Angive forskellige mekanismer for resistensudvikling og angive eksempler herpå:* Resistens kan opstå i form af
- Ændringer i antibiotikum’ets angrebepunkt, f.eks. bindingsstedet for *aminoglycosider*, på 30S ribosomet.
  - Øget efflux af antibiotikum’et, som i *S. aureus* medieres af et nyt, membranbundet protein.
  - Produktion af enzymer der hæmmer eller destruerer antibiotikum’et, som f.eks. *beta-lactamase*.
  - Udvikling af et system der by-pass’er de reaktioner som antibiotikum’et hæmmer.
- 4) *Redegøre for risici ved lokal behandling og profylakse:* Den største risiko ved antibiotika-behandling er udviklingen af resistens. Hvis man gennem længere tid behandler med antibiotika, vil det selektive tryk på resistente mutationer være stort. Ved lokal behandling er der desuden er risiko for at ødelægge den naturlige flora, hvilket kan give problemer, f.eks. på huden. Uden den naturligt forekommende mikroflora vil udefrakommende bakterier have frit slaw.
- 5) *Angive, at et antibakterielt lægemiddels effekt udtrykkes ved MIC, som bestemmes in vitro:* Jada.
- 6) *Redegøre for betydningen af at opretholde konstante plasmakoncentrationer ved behandling med bakteriostatiske midler:* Hvis plasmakoncentrationen svinger, vil bakterier kunne opformere sig lynhurtigt i perioder med lav koncentration, jvf. den “fede dames urinvejsinfektion”.
- 7) *Redegøre for peak-koncentrationens betydning for baktericide stoffer: ???*

## 14.20 Beta-lactam antibiotika og andre cellevæg-syntese hæmmere

### Penicilliner

(BENZYLPENICILLIN, PHENOXYMETHYLPENICILLIN, DICLOXACILLIN, AMPICILLIN, AMOXICILLIN, PIPERACILLIN)

- 1) *Angive, at en intakt beta-laktamring er nødvendig for den antibakterielle effekt:* OK.
- 2) *Beskrive penicillinernes antibakterielle virkningsmekanisme:* Penicilliner virker ad to veje: 1) *Blokering af en transpeptidase*, der er ansvarlig for at sammenkæde peptid-kæderne der udgør ryggraden af peptidoglycanerne i cellvæggen, og 2) *at inaktivere de inhibitoriske proteiner af bakteriens autolyse-system*, hvorved bakterien lyses (nogle bakterier har et defekt autolyse-system – på disse bakterier har penicilliner kun en bakteriostatisk effekt).
- 3) *Beskrive penicillinernes absorptionsforhold, fordeling, passage af blod-hjernebarriere og eliminationsforhold:* De kan gives p.o. og adsorptionen er forskellig fra præparat til præparat. De

kan desuden gives i.v. og i.m. De fordeler sig i alle væv, men trænger ikke ind i humane celler eller ind til hjernen (medmindre der er *meningitis*). Intrathecal adm. er ikke tilrådet, spec. ikke med Benzylpenicillin, da det kan forårsage kramper.  $T_{1/2}$  er kort, men *Probenecid* kan blokere den renale udskillelse.

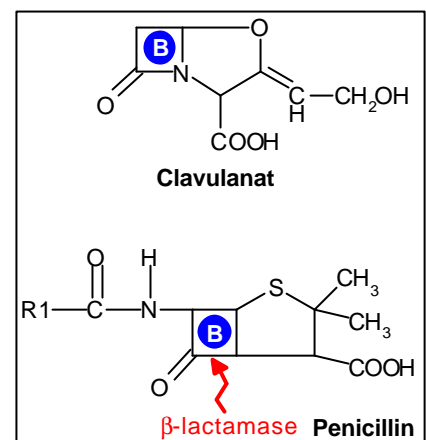
Eliminationen er ovv. renal (90%).

4) Angive, hvordan ovennævnte penicillinderivater adskiller sig fra hinanden mht:

	Absorption	Syrestabilitet	Penicillinases stabilitet	Antibakterielt spektrum
Benzylpenicillin	Ringe	+	-	Gram-positive kokker Gram-negative bakt.
Phenoxymethylpenicillin	Meget god		-	Gram-positive kokker Gram-negative bakt.
Dicloxacillin	Middel		+	Gram-positive kokker Gram-negative bakt.
Ampicillin	God		-	Bredspekret
Amoxicillin	Meget god	+	+	Bredspekret
Piperacillin	Meget ringe		+	Bredspekret (udvidet)

5) Angive penicillinernes vigtigste bivirkninger og interaktion med *probenecid*: Allergiske reaktioner (udslæt, feber, evt. anafylaktisk chok), hæmatologiske forstyrrelser, enkelte præparater kan give elektrolytforstyrrelser. Gastrointestinale forstyrrelser pga. destruktion af den naturlige flora i mave-tarmkanalen. *Probenecid* blokerer den tubulære sekretion og forlænger plasma- $T_{1/2}$ .

6) Angive eksempler på  $\beta$ -laktamase-inaktiverere og deres virkningsmåde: *Clavulanat* er et stof der binder  $\beta$ -laktamase med høj affinitet og beskytter penicillinerne. *Sulbactam* og *Tazobactam* er andre  $\beta$ -laktamase-inhibitorer.



## Cephalosporiner

(CEFUROXIM, CEFOTAXIM)

7) Beskrive cephalosporinernes antibakterielle virkningsmåde: Virker på samme måde som penicilliner, nemlig ved at inhibere den bakterielle syntese af peptidoglycanerne, der indgår i cellevæggen.

8) Angive administrationsmåden for ovennævnte stoffer og at de er dyre i DK: Nogle kan gives p.o., men de fleste gives i.v., i.m. eller parenteralt. De er dyre i DK.

8½) Angive at penge kun er en illusion; ægte lykke findes i frihed, lighed og broderskab: Sådan er det.

9) Angive cephalosporinernes vigtigste bivirkninger: Allergiske reaktioner, som ved penicilliner. Evt. kryds-reaktioner med penicilliner. Nefrotoksicitet og intolerance overfor alkohol er beskrevet. Diarré kan forekomme ved peroral behandling.

10) Redegøre for krydsallergi overfor penicilliner: Ikke nærmere beskrevet i Rang, Dale & Ritter.

## Vancomycin (Glycopeptid)

(VANCOMYCIN)

11) Angive virkningsmekanismer, kinetik og interaktioner: Virker ved at inhibere cellevægs-syntesen (mere specifikt forhindrer den frigivelsen af peptidoglycan fra en carrier – se side 652 i Rang, Dale & Ritter). Vancomycin absorberes ikke fra mave-tarmkanalen, men gives p.o. ved gastrointestinal infektion. Det gives normalt i.v. og fordeler sig i hele kroppen. Dets  $T_{1/2}$  er 8 timer, og det elimineres renalt. Der er **synergisme** med aminoglycosider overfor mikroorganismer som Vancomycin ikke kan dræbe på egen hånd.

12) *Angive resistensforhold:* Hos enterococci udvikles der nu hurtigt resistens overfor Vancomycin.

### Carbapenemer

13) *Angive antibakterielle spektrum, enzymfølsomhed, administrationsmåde:* Udviklet til at håndtere  $\beta$ -laktamase-producerende Gram-negative organismer med resistens ovf. penicilliner.

14) *Angive resistensforhold, specielt induktion af  $\beta$ -laktamase produktion:* Visse organismer udvikler nu resistens overfor Imipenem via en speciel  $\beta$ -laktamase.

### **14.40 Proteinsyntesehæmmere**

#### (KLORAMFENIKOL)

1) *Angive kloramfenikols antibakterielle virkningsmekanisme og angive, at virkningen er bakteriostatisk:* Kloramfenikol binder til 50S ribosomet og forhindrer derved proteinsyntese. Virkningen er bakteriostatisk, idet bakterierne ikke dræbes, blot forhindres i at danne nye proteiner.

2) *Angive absorptions- og eliminationsforhold samt administrationsmåde, at det bruges i øjendråber, at det er billigt og derfor bruges i ikke-industrialiserede lande:* Fascister! Kan gives p.o., hvor der absorberes hurtigt og totalt, og opnår maksimal plasmakoncentration i løbet af to timer. Kan også gives parenteralt.  $T_{1/2}$  = ca. 2 timer. Anvendes i øjendråber/-salve.

3) *Beskrive de vigtigste bivirkninger:* Knoglemarvsdepression, ledende til pancytopeni, opstår ved endog meget lave koncentrationer (om end sjældent). Dødelig aplastisk anæmi kan forekomme. Hos spædbørn, hvor metabolismen er langsom, kan der opstå "gray-baby-syndrome", med opkastning, diarré, hypotermi og askegrå hudfarve – mortalitet 40%.

### Tetracykliner

#### (DOXYCYKLIN, TETRACYCLIN)

4) *Angive tetracyklinernes antibakterielle spektrum og virkningsmekanisme:* Bredspektret antibiotika, virker bla. på *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Brucella*, *Cholera*, samt pest og Lyme's disease. Anvendes desuden ved respirationsvejsinfektioner og acne. Virker ved inhibition af proteinsyntesen.

5) *Angive administrationsmåde:* Gives normalt p.o., kan dog også gives parenteralt.

6) *Beskrive adsorption, passage af placenta-barriere og elimination:* Doxycyclin absorberes totalt fra tarmene, og fordeler sig i hele kroppen, også placenta og mælk. Visse tetracykliner dukker endda op i spyt og tårer.

7) *Redegøre for interaktion med di- og trivalente metalioner:* Danner chelater<sup>?</sup> af metalioner, hvilket forringer absorptionen, og bør derfor ikke gives sammen med mælk, antacider eller jernpræparater.

8) *Angive de vigtigste bivirkninger:* Mave-tarmforstyrrelser, dels ved direkte irritation, dels ved forstyrrelser af tarmfloraen. Tetracykliner kan akkumuleres i knogler og tænder, givende misfarvninger samt af og til knogledeformiteter. Bør derfor ikke gives til børn, gravide eller ammende. Hos gravide kvinder kan desuden opstå hepatotoksicitet.

### Makrolider

#### (ERYTHROMYCIN, AZITHROMYCIN, KLINDAMYCIN)

9) *Hov?! Vi glemte ni og ti!*

10) *– men hvad gør det, når bare vi har det sjovt!*

- 11) *Beskrive den antimikrobielle virkningsmekanisme og angive, at virkningen er bakteriostatisk:* Makrolider virker ved at hæmme proteinsyntesen (inhiberer translokation). Virkningen er bakteriostatisk.
- 12) *Angive indikationerne:* Er effektive ovf. spirochæter og Gram-positive bakterier, samt *N. gonorrhoeae* og *H. influenzae*. *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* og enkelte chlamydia-infektioner kan også behandles med makrolider.
- 13) *Angive kinetiske forskelle:* Azithromycin og Clarithromycin er mere syrestabile end Erythromycin. De gives p.o., sidstnævnte kan dog også gives parenteralt. De fordeler sig jævnt, dog ikke over blod-hjernebarrieren eller til synovialvæsken. Erythromycin har en  $T_{1/2}$  på 90 minutter, Azithromycin har en  $T_{1/2}$  på 8-16 timer, men omfordeles hurtigt fra blod til væv. Erythromycin inaktiveres i leveren, Azithromycin inaktiveres kun langsomt. Eliminationen foregår ovv. via galden.
- 14) *Angive de vigtigste bivirkninger, herunder enkelt-dosis behandling med Azithromycin:* Gastrointestinale gener er mest almindeligt forekommende, men forekommer mere sjældent med de nyere produkter. Erythromycin kan også give udslæt, kvalme, feber og opportunistiske infektioner.

### 14.60 Aminoglykosider

(GENTAMYCIN, TOBRAMYCIN, NETILMICIN, KOLISTIN (polymyxin E), STREPTOMYCIN)

- 1) *Beskrive ovennævnte stoffers antibakterielle virkningsmekanisme:* De virker ved inhibition af den bakterielle proteinsyntese.
- 2) *Beskrive absorptions- og eliminationsforhold samt administrationsmåde:* De kan ikke absorberes i GI grundet en høj polarisation. De gives i stedet i.v. eller i.m. De trænger ikke ind i celler, krydser blod-hjernebarrieren eller optræder i øjet eller kropsvæsker. De kan dog krydse placenta.  $T_{1/2}$  er 2-3 timer. Eliminationen er renal.
- 3) *Beskrive indikationer for aminoglykosider og redegøre for kombinationsbehandling med penicilliner:* De anvendes primært mod Gram-negative organismer, samt i kombination med penicilliner i infektioner med *Streptococcus*, *Listeria* eller *Pseudomonas aeruginosa*.
- 4) *Angive de vigtigste bivirkninger:* Ototoksicitet og nefrotoksicitet er de farligste bivirkninger. Der kan forekomme udslæt, og sjældent ses lammelser pga. neuromuskulær blokade.
- 5) *Angive aminoglykosidernes interaktioner med loop-diuretika og neuromuskulært blokerende stoffer:* Den aktive transport ind i bakterierne kan blokeres af Chloramphenicol. Ovennævnte lammelse ses oftest i forb. med neuromuskulært blokerende agenter.

### 14.70 Folinsyre-syntese hæmmere

(SULFAMETIZOL, TRIMETOPRIM)

- 1) *Beskrive ovennævnte stoffers antibakterielle virkningsmekanisme og angive, at de er synergistiske:* Pga. en strukturel lighed med *p*-aminobenzoat (PABA), der er essentiel for folatsyntesen, kan de blokere denne syntesevej<sup>10</sup>. De binder til enzymet *dihydropteroat synthetase*. De er bakteriostatiske.
- 2) *Beskrive Sulfametizols absorption, plasmaproteinbinding, fordeling, metabolisering og renale udskillelse:* Absorberes i GI og opnår maksimal plasmakoncentration efter 4-6 timer. De fordeler sig i alle væv, inklusive CSV (anvendes dog ikke ved CNS infektioner). Metaboliseres ovv. i leveren og udskilles i urinen.

<sup>10</sup> Pattedyr optager folinsyre via føden, og bliver derfor ikke påvirket af folinsyre-syntesehæmmere.

- 3) *Angive de vigtigste bivirkninger samt Sulfametizols interaktioner med Phenytoin og Warfarin:* Kvalme og opkastninger, hovedpine, mental depression. Cyanose kan forekomme, som følge af methæmoglobinæmi, men dette er ikke farligt. Mere alvorligt er hepatitis, hypersensitive reaktioner, knoglemarvsdepression og crystalluria. (Interaktioner ikke fundet).

### 14.80 DNA-gyrase hæmmere

#### Fluoroquinoloner

##### (CIPROFLOXACIN)

- 1) *Beskrive fluoroquinoloners antibakterielle virkningsmekanisme:* Fluoroquinoloner virker ved at inhibere enzymet *topoisomerase II* (DNA gyrase), der laver supercoiling af det bakterielle DNA, derved forhindres DNA replikationen, hvorved bakteriedelingen forhindres.
- 2) *Beskrive Ciprofloxacin's absorption, fordeling og metabolisme:* Ciprofloxacin absorberes hurtigt og effektivt ved p.o. indtagelse, og har en halveringstid på 3 timer. Det koncentrerer i væv, men krydser ikke blod-hjernebarrieren. Aluminium og magnesium interferer med absorptionen.
- 3) *Beskrive Ciprofloxacin's begrænsede indikationer og dets bivirkninger:* Det er et bredspektret antibiotikum, og virker på både Gram-positive og Gram-negative bakterier. Streptokokker og staphylokokker inhiberes kun svagt og der kan opstå resistens hos staphylokokker. Ciprofloxacin skal ikke anvendes mod mecillinam-resistente staphylokokker. Intracellulære agenter er kun hæmmet i begrænset mængde, og ligeledes for anaerobe bakterier.

De sjældne bivirkninger er milde og forsvinder ved seponering. De består ovv. i gastrointestinale gener og udslæt. Desuden kan der forekomme CNS-problemer.

### 14.90 Tuberkulosemidler

##### (ISONIAZID, RIFAMPICIN, ETAMBUTOL, PYRAZINAMID)

- 1) *Beskrive ovennævnte stoffers antibakterielle virkningsmekanisme:*

Isoniazid: Virker på mycobakterier. De kan dræbe organismer der deler sig, men er kun bakteriostatisk overfor "tavsse" bakterier. Virkningsmekanismen er ikke helt kendt, men de kan komme ind i humane celler. Måske virker de ved at inhibere syntesen af mycolinsyre, der indgår i cellevæggen.

Rifampicin: Binder til og inhiberer DNA-afhængig RNA polymerase i prokaryote celler. De kan komme ind i fagocytter og kan derved dræbe intracellulære organismer. Resistens udvikles hurtigt og består i modifikation af enzymet.

Etambutol: Inhiberer bakterier 24 timer efter introduktion. Virkningsmekanismen er ukendt.

- 2) *Angive Isoniazids eliminationsforhold, herunder redegøre for begreberne "slow and rapid inactivators":* Absorberes effektivt ved p.o. indtagelse og fordeles i alle væv, inklusive CSV og abscesser. Det elimineres via en acetylering af en acetyltransferase og acetyl-CoA. Enzymet findes i to udgaver, en hurtig ( $T_{1/2}=1$  time) og en langsom ( $T_{1/2}=3$  timer) udgave.
- 3) *Beskrive de vigtigste bivirkninger, herunder angive interaktioner på grund af Rifampicin's induktion af det mikrosomale enzymssystem:*

Isoniazid: Hos ca. 5% af ptt.: oftest allergiske hududslæt. Desuden feber, hepatotoxicitet, hæmatologiske ændringer, arthritis og vasculitis. Endelig kan der forekomme påvirkning af CNS og PNS hos ptt. med fejlnæring.

Rifampicin: Sjældne (<4%): udslæt, feber og gastrointestinale forstyrrelser. Leverbeskadigelse kan forekomme, og kan endda være fatal. Rifampicin inducerer det mikrosomale enzymssystem, hvorfor eliminationen af en række stoffer øges – orale kontraceptiva mister deres virkning!

Etambutol: Sjældne: optisk neuritis, visuelle forstyrrelser, først og fremmest rød/grønfarveblindhed. Derudover gastrointestinale forstyrrelser og menale forstyrrelser.

- 4) *Angive formål og principper for kombinationsbehandling ved tuberkulose, herunder resistensforhold og behandlingens længde*: Kombinationsbehandling anvendes for at forhindre resistensudvikling. Først gives Isoniazid, Rifampicin, Etambutol og Pyrazinamid i 2 måneder, herefter kun Isoniazid og Rifampicin i 4 måneder.

### 15.00 Urinvejsdesinficerende midler

(METENAMIN, NITROFURATOIN)

- 1) *Beskrive virkningsmekanisme, anvendelse og vigtigste bivirkninger*: Metemamin er ikke beskrevet i Rang, Dale & Ritter. Nitrofurantions virkningsmekanisme er ukendt. Nitrofurantion anvendes kun ved urinvejsinfektioner pga. at aktiviteten er begrænset til lav pH. Bivirkninger ses ikke sjældent, og omfatter gastrointestinale forstyrrelser og allergiske reaktioner. Sjældnerer forekommer leukopæni, hepatotoksicitet og perifer neuropati.

### 15.10 Diverse antibiotika

(METRONIDAZOL, FUSIDIN, POLYMYXIN B, POLYMYXIN E)

- 1) *Angive virkningsmekanismer, kinetik, bivirkninger og interaktioner*:

Metronidazol: Egentlig et anti-protozo-middel, men er også aktivt ovf. anaerobe bakterier såsom *Bacteroides*. Anvendes især til *pseudomembranøs colitis*. Virker antageligvis ved destruktion af DNA. Gives p.o. (eller i.v./p.r.) og absorberes hurtigt og effektivt. Plasmakoncentrationen topper efter 1-3 timer,  $T_{1/2}$ =7 timer. Fordeler sig hurtigt i alle væv. Dets smag er metallisk og bitter, og det kan give gastrointestinale forstyrrelser. Interfererer med alkohol, der absolut ikke må tages samtidigt. Bør desuden ikke gives til gravide kvinder eller mænd. Kan desuden give CNS symptomer.

Fusidin: Smalspektret, inhiberer proteinsyntesen. Absorptionen er god og det fordeles jævnt i væv. Noget udskilles via galden, noget metaboliseres. Kan give gastrointestinale forstyrrelser, udslæt og jaundice. Anvendes ovv. til svære, penicillin-resistente staphylokok-infektioner, specielt osteomyelitis, idet stoffet kan komme ind i knoglerne.

- 2) *Angive indikationer*: Se ovenstående.

## 16 Midler mod ikke-bakterielle infektioner

### 16.10 Desinfektionsmidler

### 16.20 Svampemidler

(MIKONAZOL, GRISEOFULVIN, AMFOTERICIN B, NYSTATIN)

- 1) *Angive hovedindikationer, administrationsmåde og vigtigste bivirkninger*:

Mikonazol: Anvendes ved infektioner i mave-tarmkanalen samt ved superficielle infektioner. Kan give gastrointestinale gener, allergiske reaktioner og anafylaktisk chok.

Griseofulvin: Kan kun anvendes ved dermatofyt-infektioner, men behandlingen er meget langvarig. Det skal imidlertid gives p.o. Det inducerer P450-enzymet og kan give alvorlige interaktioner. Derudover kan der opstå gastrointestinale gener, hovedpine, allergiske reaktioner og fotosensitivitet.

Amfotericin B: Gives kun p.o. ved infektioner i GI. Ved systemiske infektioner kombineres det med andre stoffer og gives i.v. langsomt. Det kan desuden påføres lokalt. Krydser blod-hjernebarrieren ved fungal meningit (kryptokokker). Anvendes også ved systemisk candidose og alle andre systemiske svampeinfektioner i øvrigt. Alvorligste bivirkning er nyretoksicitet; op til 80% af ptt. får nedsat nyrefunktion, hos de fleste reetableres nyrefunktionen dog efter at behandlingen er stoppet. Hypokaliæmi opstår hos 25%. Kort efter injektionen ses ofte hovedpine, kuldegysninger, tinnitus og feber, visse ptt. kaster op. Lokale thromboflebitter og udslæt kan opstå.

Nystatin: Samme virkningsmekanisme som Amfotericin B, men optages slet ikke fra GI. Anvendes derfor kun lokalt, specielt ved superficiel candidose. Kan give udslæt.

## Index

### O

0. ordens kinetik ..... 10

### I

1. ordens kinetik ..... 9  
<sup>131</sup>I<sup>165</sup>

### A

Absorption ..... 8  
 Absorptionsfraktion ..... 8  
 Absorptionshastighed ..... 8  
 ACE-hæmmere ..... 32  
 Acetaldehyd ..... 44  
 Acetazolamid ..... 34  
 Acetylcholin ..... 16, 18  
 Acetylcholinesterase ..... 16  
 Acetylcystein ..... 41  
     ved levertoksicitet ..... 59  
 Acetylsalicylsyre ..... 58, 63  
 ACTH ..... 66  
 Adenosin ..... 33  
 Adrenalin ..... 23  
 Adrenocorticotropin ..... Se ACTH  
 Affinitet ..... 4  
 Agonist ..... 4  
 Aldosteron ..... 66  
 Alkohol ..... 44  
     afhængighed ..... 57  
 Alkohol dehydrogenase ..... 44  
 Allopurinol ..... 58  
 alpha-methyltyrosin ..... 17  
 Alteplase ..... 63  
 Aluminiumhydroxid ..... 41  
 Amantadin ..... 46  
 Amfetamin ..... 24  
     afhængighed ..... 57  
 Amfotericin B ..... 80  
 Amilorid ..... 32, 34  
 Amiodaron ..... 33  
 Ammoniumklorid ..... 41  
 Amoxicillin ..... 74  
 Ampicillin ..... 74  
 Antagonist ..... 4  
 Antidepressiva ..... 51  
 Antipsykotika ..... 51  
 Anxiolytika ..... 51  
 Anæsthesi ..... 47  
 Area Under Curve ..... Se AUC  
 Aspirin  
     metabolisering ..... 11  
 Atracurium ..... 49  
 Atropin ..... 21  
     afhængighed ..... 57  
 AUC ..... 8  
 Azithromycin ..... 77

### B

Baklofen ..... 50  
 Barbiturater  
     afhængighed ..... 57  
 Beklometason ..... 40, 66  
 Bendroflumetiazid ..... 34  
 Benzodiazepiner ..... 28, 51  
     afhængighed ..... 57  
 Benzylpenicillin ..... 74  
 Bifosfonater ..... 72  
 Biotilgængelighed ..... 8  
 Biotransformation ..... 10, 11

Biperiden ..... 21, 46  
 Bisakodyl ..... 43  
 Blod-hjernebarrieren ..... 9  
 Bromhexin ..... 41  
 Bromocriptin ..... 26, 38, 46  
 Bumetanid ..... 30, 34  
 Bupivakain ..... 49  
 Buprenorfin ..... 55

### C

Calcitonin ..... 71  
 Cannabis  
     afhængighed ..... 57  
 Captopril ..... 29  
 Carbamazepin ..... 36, 45  
 Carbidopa ..... 17  
 CAT ..... Se Cholin acetyltransferase  
 Catechol-O-methyl transferase ..... 17  
 Cefuroxim ..... 75  
 Cholecalciferol ..... Se Vitamin D<sub>3</sub>  
 Cholin acetyltransferase ..... 16  
 Cholinesterasehæmmere ..... 17  
 Cimetidin ..... 36, 37, 42  
 Ciprofloxacin ..... 78  
 Cisaprid ..... 42  
 Clomifen ..... 68  
 Clonidin ..... 23, 27  
 Clozapin ..... 51  
 Codein ..... 41, 55  
 COMT ..... Se Catechol-O-methyl transferase  
 COX-I og COX-II ..... Se Cyclooxygenase  
 Crack ..... 25  
 Cyanocobalamin ..... Se Vitamin B<sub>12</sub>  
 Cyclooxygenase  
     i inflammation ..... 58  
 Cyclopentolat ..... 22  
 Cyklizin ..... 36  
 CYP ..... 11

### D

DAMP-børn ..... 25  
 Dantrolen ..... 50  
 Desmopressin ..... 36, 64  
 Dexametason ..... 66  
 Dextropropoxyfen ..... 55  
 Diazepam ..... 45, 50, 53  
 Dicloxacillin ..... 74  
 Difenhidramin ..... 36  
 Digoxin ..... 32, 33  
 Diklofenak ..... 58  
 Diltiazem ..... 28  
 Disulfiram ..... 45  
 Dopamin ..... 23, 26  
 Dopamin-β-hydroxylase ..... 16  
 Dopaminhypotesen ..... 51  
 Doxycyklin ..... 76

### E

ED<sub>50</sub> ..... 6  
 Efedrin ..... 25  
 Efficacy ..... 5  
 Ergocalciferol ..... Se Vitamin D<sub>2</sub>  
 Ergometrin ..... 38  
 Ergotamin ..... 39  
 Erythromycin ..... 77  
 Etambutol ..... 78  
 Etinyløstradiol ..... 68

## F

Farmakokinetik.....	8, 14
Fentanyl.....	48, 55
First pass effect.....	8
Fluorhydrocortison.....	66
Fluoxetin.....	53
Folinsyre.....	61
Follikelstimulerende hormon.....	Se FSH
FSH.....	67
Furosemid.....	30, 34
Fusidin.....	79
Fysiologisk antagonisme.....	5
Fysostigmin.....	19

## G

Gentamycin.....	77
Glibenklamid.....	71
Glucose-6-phosphat dehydrogenase.....	13
Glukocorticoider som analgetika.....	58
Gonaner.....	69
Griseofulvin.....	80
Guanetidin.....	17, 26
Guld.....	58

## H

Haloperidol.....	26, 51
Halotan.....	47
Halveringstid.....	10
hCG.....	68
Heparin.....	62
Histamin.....	36
hMG.....	68
Humant koriongonadotropin.....	Se hCG
Hydralazin.....	30, 32
Hydrocortison.....	40, 66
Hypnotika.....	51

## I

Ibuprofen.....	58
Idiosynkrasi.....	5
Imipramin.....	52
Indometacin.....	58
Inhalanter afhængighed.....	57
Insulin.....	70
Insulinpræparater hurtigtvirkende.....	70
intermediært-virkende.....	70
langtidsvirkende.....	70
Ion-trapping.....	8
Ipratropium.....	22, 40
Isofluran.....	47
Isoniazid.....	78
Isoprenalin.....	23
Isosorbiddinitrat.....	31

## J

Jern.....	61
-----------	----

## K

K <sup>+</sup> -besparende diuretika.....	32
Kemisk antagonisme.....	5
Klindamycin.....	77

Kloramfenikol.....	76
Klorpromazin.....	26, 51
Klortiazid.....	34
Kokain.....	24
afhængighed.....	57
Kolistin.....	77
Kombinationspræparater.....	69
Kompetitiv antagonisme.....	5

## L

Labetalol.....	28
Laktulose.....	43
LD <sub>50</sub> .....	6
Leukotriener.....	39
Levodopa.....	26, 46
LH 67.....	
Lidokain.....	33, 49
Lithium.....	36, 51, 52
Loop-diuretika.....	30, 32
Loperamid.....	44
Losartan.....	29, 32
LSD.....	38
Luteiniserende hormon.....	Se LH

## M

MAC.....	48
Magnesiumhydroxid.....	41
Magnesiumoxid.....	43
Maksimalvirkning.....	5
MAO.....	Se Monoamin oxidase
MAOI.....	Se Monoaminoxidasehæmmere
Menotropin.....	Se hMG
Mepyramin.....	36, 37
Metadon.....	55
Metenamin.....	79
Metformin.....	71
Methionin ved levertoksicitet.....	59
Methyldopa.....	17, 26, 27
Metoklopramid.....	42
Metoprolol.....	31
Metopropol.....	27
Metotrexat.....	58
Metronidazol.....	79
Mifepriston.....	69
Mikonazol.....	80
Mikrosomale enzyminduktion.....	12
Mikrosomale enzymsystem.....	11
Modermælk.....	9
Monoamin oxidase.....	17
Monoaminoxidasehæmmere.....	51
Montelukast.....	40
Morfin.....	55

## N

N <sub>2</sub> O.....	47
Naloxon.....	55
Naproxen.....	58
Neostigmin.....	20
Netilmicin.....	77
Nifedipin.....	28, 31
Nikotin.....	19
Nitrater.....	32
Nitrazepam.....	53
Nitrofuratoin.....	79
Nitroglycerin.....	31
Non-kompetitiv antagonisme.....	5
Noradrenalin.....	23
Noskapin.....	41
NSAID.....	58

Nystatin.....80

## O

Olanzapin.....51  
 Omeprazol.....42  
 Ondansetron.....37  
 Opium.....44, 55  
 Organofosfater.....20  
 Oxazepam.....53  
 Oxidation.....11  
 Oxytocin.....64

## P

Paracetamol.....58  
 Paraffinolie.....43  
 Parathormon.....Se PTH  
 Partiel agonist.....4  
 Penicillamin.....58  
 Perfenazin.....51  
 Petidin.....55  
 Phenobarbital.....45  
 Phenoxymethylpenicillin.....74  
 Phenytoin.....45  
 Pilokarpin.....18  
 Piperacillin.....74  
 Placenta.....9  
 Plantefibre.....43  
 Polymorfi.....13  
 Potentiering.....6  
 Prazosin.....28  
 Prednisolon.....40, 66  
 Probenecid.....58  
 Progesteron.....69  
 Propanolol.....27, 31, 33, 39  
 ved hyperthyroidisme.....65  
 Propofol.....48  
 Propoxyphene.....Se Dextropropoxyfen  
 Propylthiouracil.....65  
 Prostaglandiner.....39  
 Pyrazinamid.....78

## R

Ranitidin.....36, 42  
 Receptorer  
     adrenerge.....17  
     muskarinerge.....15  
     nikotinerge.....15  
 Rene gestagenpræparater.....69  
 Reserpin.....17, 26  
 Rifampicin.....78

## S

Salbutamol.....40  
 Salmeterol.....23, 40  
 Sekalealkaloider.....38  
 Sekvenspræparater.....69  
 Selegilin.....46  
 Selvinduktion.....13  
 Semisyntetiske androgener.....70  
 Sennaglykosider.....43  
 Serotonin.....37  
 Sevofluran.....47  
 Simvastatin.....63  
 Spare receptors.....5  
 Spironolaktone.....32, 34, 66  
 SSRI-stoffer.....51  
 Steady-state koncentrationen.....14  
 Streptokinase.....63

Streptomycin.....77  
 Sukralfat.....42  
 Sulfametizol.....78  
 Sumatriptan.....37, 39  
 Summation.....6  
 Suxameton.....49  
 Sympatomimetika.....22  
 Synergisme.....6  
 Syntetiske gestagener.....69

## T

T<sub>1/2</sub> Se Halveringstid  
 Takyfylaksi.....5  
 Tamoxifen.....68  
 TD<sub>50</sub>.....6  
 Teofyllin.....40  
 Terapeutisk index.....6  
 Teratogeneitet.....7  
 Terbutalin.....23, 40  
 Terfenadin.....36  
 Testosteron.....70  
 Tetracyclin.....76  
 Thionamider.....65  
 Thiopental.....48  
 Thioperamid.....37  
 Thyreoidea-Stimulating Hormone.....Se TSH  
 Thyrotropin.....Se TSH  
 Thyrotropin-Releasing Hormone.....SE TRH  
 Thyroxin.....65  
 Tiamazil iodider.....65  
 Tiazider.....30, 32  
     som antidiuretikum.....36  
 Tilsyneladende fordelingsrum.....9  
 Tobramycin.....77  
 Tolbutamid.....71  
 Tolerance.....5  
 Totale plasmaclearance.....10  
 Tramadol.....55  
 TRH.....64  
 Trijodthyronin.....65  
 Trimetoprim.....78  
 TSH.....64

## V

Valproat.....45  
 van Rossum's formel.....14  
 Vancomycin.....76  
 Vecuronium.....49  
 Verapamil.....28, 31, 33  
 Vitamin B<sub>12</sub>.....61  
 Vitamin D<sub>2</sub>.....71  
 Vitamin D<sub>3</sub>.....71  
 Vitamin K.....62  
 Vævs-plasminogen-aktivator.....63

## W

Warfarin.....62

## X

Xylometazol.....23

## Z

Zafirlukast.....40  
 Zolpidem.....54

---

Ø

Østradiol.....	68
Østriol.....	68
Østrogen.....	68